

# 临床肿瘤学概论

*An Introduction to Clinical Oncology*

## 笔记

(第 1 版)

沈熠

复旦大学附属中山医院  
2016 级临床医学 (5 年制)

参考书籍:

【1】蒋国梁,朱雄增主编.临床肿瘤学概论 (第二版) [M].上海市:复旦大学出版社.2018.

## 前言

我想，每一位医学生都是不容易的吧。从高考填报志愿选择学医，到在校学习理工科基础课程、基础医学课程、临床医学课程，再到以后的临床见习、临床实习、研究生阶段、住院医师规范化培训、专科培训……可以说，从医学生向医生的华丽转变过程是很漫长的，也是无比艰辛的。

在这段漫长的岁月里，医学院医学课程学习至关重要。因为基础打不好，大楼也难以盖成。然而，有些学长学姐可能会告诉你这样一句话：以后进了临床，大家的水平都是一样的，所以在医学院里学习努力不努力，都无所谓。可是，我并不这么认为。对于 5 年制的同学来说，必须在 4 年的时间里争取足够高的绩点保研；而学长学姐所谓的“水平都是一样的”，也只是指按照国家规定书写医疗文书、按照上级医师指示诊治病人的水平是一样的（事实上也容不得你改变），对于临床思维，医生和医生之间差异其实是很大的。临床思维从哪里来？首先是要有扎实的医学知识功底，这是建造大厦的地基。同时也需要临床实践去检验这些知识，以及临床经验，还有从文献中找到的循证医学证据。

话虽如此，医学院的学习却又是非常艰辛的。短短两三年要学习那么多的课程，现在的我们又有那么多的追求，以至于平时花在学习上的时间可能真的不多。为此，戴春峰学长编写了这套学习笔记，拯救无数学弟学妹于期末季。为了在大四下让大家能够腾出更多的时间来规划未来，我斗胆模仿戴春峰学长的风格编写了《法医学》、《卫生统计学》、《临床肿瘤学概论》和《全科医学》四本笔记，实用性和科学性肯定是无法与戴春峰学长的笔记相比的，但我希望这几本笔记能在老师和同学们的批评建议中逐步完善。

借这个机会，我也想说几点编写这几本学习笔记的想法。

其一，由于现在刚好处于新老教材更替的尴尬时期，对于不同版本的教材，我尽量结合老师的 PPT，尽可能将三者均覆盖到。同时，我根据自己的思路对教材的内容重新做了梳理，将其编写为可能更容易记忆的方式，因此，大家可能会感觉笔记的提纲有些“四不像”。另外，由于这几本笔记是第一版，我只能参考历年题和今年的教材、课件，可能出现知识点、历年题等覆盖不全的情况，希望大家以教材为基础，在熟悉教材的基础上使用这几本笔记，切勿在期末季丢弃教材，否则就是本末倒置了。

其二，将平时学习和考试复习结合起来。这套笔记不是所谓的“宝典”，而是系统的知识梳理。所以，想要考前临时抱佛脚的同学，奉劝不要借助于这份笔记，否则你真的会哭的！同时，为了便于大家复习时使用，重点内容和历年常考题目都用记号标识（一般名词解释以下划波浪线蓝色表示，问答题以下划直线红色加粗表示，重点选择题仅以加粗表示）。有些科目，如《卫生统计学》，我在末尾增加了“拓展阅读”部分，教学大纲中不作要求，学有余力的同学可以浏览一下。在国内学医大环境下，学习和考试是两码事情。希望大家平时系统地掌握每门课程知识的同时，在考试其间能够有针对性地进行复习。

其三，知识永远在更新，医学也不断地在进步。但我总认为，不管怎样，首先应该好好掌握教材里的知识。因此，本套笔记的参考资料主要还是现行教材，而不是指南和文献。在此基础上，可以有针对性地阅读一些自己感兴趣的指南和文献。甚至于以后可以自己做研究，去发现新的知识。这也正好说明医学学习是一个循序渐进的过程。就像小孩子学步一样，走路都走不好，就想学跑和跳？此外，不要总是觉得国外教材里说的都是对的。一方面，医学本来就没有绝对的对与错。另一方面，外国人的研究成果不一定适用于中国人。

本套学习笔记的适用对象主要是复旦大学上海医学院临床医学 8 年制和 5 年制的在校学习的学生。其他专业的学生也可根据本专业学习要求进行删减。本套学习笔记在本校范围内向大家开放使用权限，但保留著作权，切勿在网上传播或者借此盈利。本人也从未获得任何报酬，一切辛劳只是自己喜欢，也算是向戴春峰学长致敬。

囿于学识有限，这几本学习笔记中的错误在所难免。还望大家批评指正，以便再版时能够及时改正。在此，十分感谢许多为这套笔记提出宝贵意见、建议的老师和同学，在此一并感谢。我一直相信，一套合格的学习笔记，一定需要定期进行更新的。然而，本人工作日益繁忙，现在也越来越感觉到没有足够的时间花在这套学习笔记的定期修订上了。因此，希望有越来越多的同道中人能参与进来，一起将这项有意义的工作做好！

沈熠

2020 年 4 月 1 日

## 目录

第一章 肿瘤流行病学.....	6
第二章 肿瘤病因学.....	6
第一节 概述.....	6
第二节 肿瘤的环境因素.....	6
第三节 肿瘤的遗传因素.....	7
第四节 肿瘤与基因.....	8
第三章 肿瘤的预防.....	8
第一节 肿瘤的I级预防.....	8
第二节 肿瘤的II级预防.....	8
第三节 肿瘤的III级预防.....	9
第四章 肿瘤的生物学行为.....	9
第一节 肿瘤细胞生长特性.....	9
第二节 肿瘤微环境.....	12
第三节 肿瘤的播散.....	13
第四节 肿瘤免疫.....	14
第五章 肿瘤病理学.....	16
第一节 肿瘤的一般形态学特征.....	16
第二节 肿瘤的命名和分类.....	18
第三节 恶性肿瘤的病理分级和分期.....	19
第四节 肿瘤的病理学诊断.....	20
第六章 肿瘤诊断学.....	22
第一节 肿瘤的临床诊断.....	22
第二节 肿瘤的影像学诊断.....	23
第三节 肿瘤的超声诊断.....	24
第四节 肿瘤的放射性核素诊断.....	27
第五节 肿瘤的内镜诊断.....	28
第六节 肿瘤标记和相关临床检验.....	31
第七章 肿瘤外科治疗.....	33
第一节 概述.....	33
第二节 肿瘤外科治疗的种类.....	33
第三节 肿瘤外科的原则.....	35
第八章 肿瘤的放疗.....	36
第一节 放射治疗的概念.....	36
第二节 放射物理学.....	36
第三节 放射生物学.....	38
第四节 临床放疗学.....	39
第五节 放疗的不良反应和并发症.....	41
第六节 放疗和其他疗法的综合治疗.....	41
第七节 放疗的进展.....	43
第九章 肿瘤的化疗.....	44
第一节 肿瘤细胞增殖动力学与细胞毒药物.....	44
第二节 抗肿瘤药物的药代动力学.....	45

第三节 抗肿瘤细胞毒药物的分类.....	46
第四节 化疗的适应证和禁忌证.....	46
第五节 临床应用中化疗策略的选择.....	47
第六节 联合化疗.....	48
第七节 抗癌药物的耐药性.....	48
第八节 抗肿瘤细胞毒药物的常见毒性及处理.....	49
第九节 肿瘤化疗的疗效及疗效判断标准.....	51
第十章 肿瘤的生物治疗.....	52
第一节 免疫治疗.....	52
第二节 基因治疗.....	53
第三节 靶向治疗.....	54
第十一章 肿瘤的中医药治疗.....	55
第一节 肿瘤的中医药治疗原则.....	55
第二节 肿瘤的中医药治疗方法.....	55
第十二章 肿瘤的多学科综合治疗.....	56
第一节 肿瘤多学科综合治疗的概念.....	56
第二节 综合治疗所涉及的领域和参与的人员.....	56
第三节 不同治疗方法在肿瘤学中的地位.....	56
第四节 恶性肿瘤多学科综合治疗的基本原则.....	58
第五节 综合治疗的模式.....	59
第六节 肿瘤多学科综合治疗的发展趋势和展望.....	60
第十三章 肿瘤的终末期医护.....	60
第一节 终末期患者的特点和医护的重要性.....	60
第二节 终末期患者的处理原则.....	61
第三节 晚期患者的权益.....	62
第四节 终末期患者的医护.....	62
第五节 终末期常见症状的处理.....	63
第六节 死亡教育.....	64
第十四章 循证医学和肿瘤学.....	65

## 第一章 肿瘤流行病学

### 一、肿瘤流行病学的研究方法和常用指标

#### 1. 描述流行病学（描述性研究）：癌症的严重程度

(1) 常用指标：死亡率、发病率、患病率、年龄调整发病（死亡）率（标化率）、人年发病（死亡）率、累积发病率、生存率、诊断时期别变化等；

(2) 肿瘤登记：在限定人群中系统收集癌症的发生和结局的制度。

#### 2. 分析流行病学（分析性研究）：癌症的病因

(1) 回顾性研究/病例对照研究

(2) 前瞻性研究/队列研究

#### 3. 实验流行病学（干预性研究）：癌症的预防和控制

#### 4. 理论流行病学

### 二、肿瘤流行病学研究的意义

1. 描述癌症的地理分布和时间发展趋势。

2. 探讨环境因素、生活方式与癌症的关系。

3. 探讨肿瘤发病率变化的原因。

4. 疾病谱和肿瘤谱的变化趋势和应对策略。

## 第二章 肿瘤病因学

### 第一节 概述

1. 绝大多数肿瘤是由环境因素与基因的相互作用引起的，是多因素协同作用的结果。

### 第二节 肿瘤的环境因素

#### 一、化学因素：约占环境致癌因素 90%

1. 共同特征：可通过代谢活化产生亲电子的衍生物，与 DNA 结合造成 DNA 损伤。

#### 2. 分类

##### (1) 根据与肿瘤的关系强度

① 肯定致癌物：经过**肿瘤流行病学研究**证实，在**动物致癌实验**中证实其致癌作用，具有剂量-效应关系，为临床医师和科研工作者所公认的对**人体**和**实验动物**均有致癌作用的化学物质；

② 可能致癌物：虽已证实具有体外转化能力而且接触时间与发病率相关，动物致癌实验**阳性但是结果不恒定**，或虽有个别临床报道但是缺乏流行病学证据支持的化学物质；

③ 潜在致癌物：化学结构与肯定致癌物相似，动物实验**可获得某些阳性结果**，但缺乏对人体同样具有致癌性证据的化学物质。

##### (2) IARC 分类

① I类，对人致癌性证据充分（目前有 **107 种**，包括黄曲霉素 B1，苯并芘及亚硝胺）；

② II类，对人致癌性证据有限，对动物致癌性证据充分（A）或不充分（B）；

③ III类，现有证据未能对人类致癌性进行分级评价；

④ IV类，对人可能是非致癌物。

##### (3) 根据作用方式

- ①直接致癌物：进入人体后不需要代谢活化作用就能对正常人体细胞产生诱癌作用；
- ②间接致癌物：进入体内后需要经过氧化酶的代谢活化作用方能产生致癌作用；
- ③促癌物：单独作用于机体无致癌作用，但是能够促进其他致癌物导致肿瘤形成。

### 3. 致癌的基本原理

#### (1) 致癌阶段

- ①启动阶段：正常细胞→易感细胞；
- ②促进阶段：易感细胞→癌前期病变；
- ③发展阶段：癌前期病变→恶性肿瘤特征。

#### (2) 作用机制

- ①基因机制：化学致癌物导致的体细胞基因突变为中心的 DNA 损伤；
- ②基因外机制：蛋白质结构和构象的改变、致癌物与 RNA 聚合酶的结合、致癌物导致的机体免疫功能的改变等。

### 4. 与人类肿瘤的关系：①生活方式；②工作环境；③医学诊断与治疗。

## 二、物理因素

### 1. 电离辐射

- (1)分类：电磁辐射、粒子辐射；
- (2)致癌机制：电离产生自由基，导致 DNA 单链或双链断裂以及碱基结构的改变；
- (3)特点：往往导致大量的基因改变，其中抑癌基因的失活是最关键的变化；
- (4)致癌的因素：宿主因素、放射物理因素。

### 2. 紫外线

- (1)癌症类型：皮肤癌（基底细胞癌、鳞状细胞癌）；
- (2)致癌机制：在 DNA 中形成嘧啶二聚体导致 DNA 损伤。

### 3. 矿物纤维（石棉）：肺癌、恶性间皮瘤

## 三、生物因素

### 1. 病毒

- (1)病毒性肿瘤：由病毒引起的肿瘤；
- (2)病毒相关肿瘤：病毒为其中一种重要的发病因素。

### 2. 寄生虫与细菌

## 四、医源性因素

### 1. X 线检查和放疗

- (1)放疗导致的肿瘤需满足：①有放射治疗史；②放射野内；③潜伏期较长；④病理证实。

### 2. 放射性核素

### 3. 化疗药物

### 4. 激素

### 5. 免疫抑制剂

## 第三节 肿瘤的遗传因素

- 1. 癌家族：①具有肿瘤家族史；②家族成员中肿瘤的发病率比一般人群高；③发病年龄一般比较早；④肿瘤发病部位不局限于某一器官或组织。

### 2. 遗传性肿瘤综合征



- (1)特点: ①成员发病危险性高; ②发病年龄低; ③独特的癌前期病变; ④可患罕见肿瘤; ⑤常双侧独立原发; ⑥对肿瘤易感性的遗传, 不完全外显;
- (2)发病机制: “二次突变”理论 (抑癌基因中一个等位基因为先天性突变, 另一个为后天性体细胞突变)。
- 3.与肿瘤密切相关的遗传性综合征: 家族性结肠腺瘤病 (大肠癌)、Gardner 综合征 (大肠癌和其他部位肿瘤)、Fanconi 贫血 (白血病)、着色性干皮病 (皮肤癌)、毛细血管扩张共济失调 (淋巴瘤) 等。
- 4.肿瘤家族聚集性的原因: ①遗传背景; ②偶发事件; ③共同的生活环境。

## 第四节 肿瘤与基因

### 1. 癌基因

- (1)定义: 病毒或细胞中存在的、能诱导细胞转化, 并使其获得更多肿瘤生物学特性的基因;
- (2)分类
- ①病毒癌基因: 存在于病毒内的癌基因;
  - ②细胞癌基因: 存在于细胞内的癌基因;
  - ③原癌基因: 即细胞癌基因, 正常情况下以非激活状态存在, 癌基因因其活化形式, 具有恶性转化细胞的能力。

### 2. 抑癌基因

- (1)定义: 指存在于正常细胞内的抑制肿瘤发生的基因;
- (2)“二次突变”学说/“二次打击”学说: 抑癌基因只有其基因座上两个等位基因都发生缺失或失活才会导致肿瘤。

### 3. 错配修复基因

- (1)定义: 指具有修复 DNA 复制过程中发生的错误功能的基因;
- (2)功能: 是看门基因, 对于保护基因内部的稳定性和完整性具有重要意义。

## 第三章 肿瘤的预防

### 第一节 肿瘤的I级预防

- 1.定义: 又称病因学预防, 通过消除致癌病因或避免接触致癌物质来防止癌症的发生。
- 2.内容: ①研究癌症的病因和危险因素 (包括易患癌症的生活方式); ②干预癌症的发展。
- 3.措施
- (1)加强环境保护, 减少和消除致癌因素: ①减少、消除工业生产中的污染; ②防止或减少致癌物及三废污染; ③减少食品及其加工中的污染; ④合理使用医疗药品;
  - (2)改变易患癌症的生活方式, 提倡“抗癌生活”: ①合理膳食结构; ②改变不良饮食习惯, 改善饮食方式; ③节制烟酒; ④注意个人卫生, 增强身体素质; ⑤饮食防癌指导;
  - (3)医药干预
    - ①化学预防剂的应用: 维生素 A 和  $\beta$ -胡萝卜素、维生素 C、维生素 E 与硒等;
    - ②病毒相关肿瘤疫苗: 乙肝疫苗、HPV 疫苗等。

### 第二节 肿瘤的II级预防

- 1.定义: 早期发现, 早期诊断, 早期治疗, 防患于开端, 是现阶段癌症预防的重点。



- 2.目的: 防止初发癌的进一步发展。
- 3.对象: 癌前期病变、隐匿或早期癌症。
- 4.内容(三早): 早期发现、早期诊断、早期治疗。
- 5.措施
  - (1)开展健康教育;
  - (2)及时治疗癌前期病变: 白斑、皮肤角化症、黑痣、息肉、上皮异型增生、异常妊娠、隐睾等;
  - (3)警惕癌症的早期信号;
  - (4)癌症的筛查和高危人群的检测
    - ①筛查: 对某些人群(普查/高危人群)用快速试验、检查或其他方法进行广泛的检查;
    - ②进行筛查的肿瘤特征: i.严重的危害性; ii.较好的治疗方法; iii.有足够长的临床前期或癌前病变期, 可干预; iv.筛查方法可靠, 简单, 经济;
    - ③高危人群: 在具有一定群体特点的人群中, 一些特定的癌症具有较高的发病率;
    - ④举例: 子宫颈癌(宫颈涂片)、大肠癌(大便隐血)、乳腺癌(乳腺 X 线);
  - (5)早期肿瘤的合理治疗。

### 第三节 肿瘤的III级预防

- 1.定义: 提高治疗率, 提高生存率和生活质量, 康复、止痛。
- 2.主要对象: 临床中晚期肿瘤, 尤其是不可治愈的晚期病人。
- 3.主要目的: ①获得较好的生活质量; ②解除疼痛; ③促进功能恢复。

## 第四章 肿瘤的生物行为

### 第一节 肿瘤细胞生长特性

#### 一、细胞周期与肿瘤

##### 1.细胞周期(cell cycle)

- (1)定义: 细胞从一次分裂结束到下一次分裂完成所经历的整个过程;
- (2)阶段
  - ①间期(interphase)
    - i.DNA 合成前期(G1 期): 完成必要的生长和物质准备;
    - ii.DNA 合成期(S 期): 完成遗传物质(染色体 DNA)的复制;
    - iii.DNA 合成后期(G2 期): 进行必要的检查及修复以保证 DNA 复制的准确性;
  - ②细胞分裂期(mitosis): 前期(prophase)、中期(metaphase)、后期(anaphase)、末期(telophase);
- (3)结果: ①增殖细胞; ②休止细胞(G0 期细胞); ③终末分化细胞/永久细胞。

##### 2.细胞周期的调控机制

###### (1)驱动机制

- ①细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs): 细胞周期调控的核心;
- ②细胞周期蛋白(cyclins): 一类呈细胞周期时相性起伏表达的蛋白质, 结合并活化 CDKs;
- ③癌蛋白

###### (2)监控机制

- ①CDK 抑制因子(CDKIs): INK4 家族、CIP/KIP 家族;
- ②抑癌蛋白

### (3)细胞周期检查点(check points)/细胞周期关卡

- ①功能: 维护基因组的完整性, 保证细胞周期的每一个步骤准确无误地完成后再进入下一个时相;
- ②分类
  - i. G1/S: 启动点(start point)/限制点(restriction point), 检查 DNA 损伤并进行修复, 如不能修复则进入凋亡程序;
  - ii. S/G2;
  - iii. G2/M: 检查 DNA 复制完成后细胞能否完全启动有丝分裂, 分成两个染色单体;
- ③关键作用: CDKs 的激活。

### 3.细胞周期与肿瘤发生

#### (1)肿瘤是一类细胞周期异常的疾病

- ①初期: 增殖细胞群 (S、G2 期) 为主, 对抗肿瘤药物或放射治疗较为敏感;
- ②后期: 非增殖细胞群 (G0 期) 比例上升, 对治疗不敏感, 是肿瘤复发的根源;

#### (2)分子机制

- ①CDKs/cyclins 过度表达: 癌基因功能, 如 cyclinA、cyclinD、CDK4;
- ②CDKIs 失活: 抑癌基因功能, 如 p16。

### 4.肿瘤细胞的生长

#### (1)倍增时间(double time, DT)

- ①肿瘤细胞的 DT: 指从一个细胞分裂繁殖为两个子代细胞所需的时间;
- ②肿瘤的 DT: 指肿瘤细胞数目增加一倍所需的时间, 临床实际应用肿瘤的体积;
- ③肿瘤 DT 一般为 2-3m, 儿童肿瘤/睾丸肿瘤/恶性淋巴瘤、转移瘤、早期肿瘤 DT 短;

#### (2)生长分数(growth fraction, GF)/增殖比率

- ①定义: 指肿瘤细胞群体中处于增殖细胞状态的细胞比率;
- ②GF 越高, 对化疗越敏感; GF 低的可先放疗/手术再化疗, 或先放疗/化疗再手术;

#### (3)肿瘤细胞生成与丢失: 共同决定肿瘤的生长速度。

### 5.细胞周期与肿瘤治疗

#### (1)方向: 促进肿瘤细胞死亡、抑制肿瘤细胞增殖;

#### (2)靶点: 细胞周期调控机制中的相关蛋白;

#### (3)应用

- ①抑制 CDKs 活性: 抑制肿瘤细胞过度生长;
- ②抑制细胞周期检查点功能: 将可修复的 DNA 损伤转为致命的复制损伤, 促使细胞死亡。

## 二、细胞死亡与肿瘤

### 1.细胞死亡

#### (1)标准

- ①丧失细胞膜完整性, 体外活性染料能够渗入;
- ②细胞彻底碎裂成为离散的小体 (凋亡小体);
- ③在体内细胞残骸被邻近细胞吞噬;

#### (2)分类

- ①按形态学标准: 细胞凋亡(apoptosis)、细胞坏死(necrosis)、自噬性细胞死亡(autophagic cell death);
- ②按功能: 程序性细胞死亡、非程序性细胞死亡。

### 2.细胞凋亡(apoptosis)

(1)定义:指细胞在一定的生理或病理条件下,遵循自身的程序,由基因调控的主动性死亡过程,是一种不同于坏死的死亡方式;

(2)生理意义:多细胞生物维持自身稳定的重要生理机制

①清除多余的/发育不正常的/已完成任务的/有害的细胞;

②参与免疫系统细胞的发育和克隆选择;

(3)特征:①凋亡小体(形态学);②阶梯状条带(生化学,最显著);

(4)基因调控

①Caspase 家族:细胞凋亡的-executioner,细胞凋亡调控的关键分子

i.炎性亚家族: caspase-1,4,5;

ii.凋亡亚家族:起始分子(caspase-2,8,9,10)、执行分子(caspase-3,6,7);

iii.机制:灭活细胞凋亡抑制蛋白、剪切细胞结构蛋白和效应蛋白;

②bcl-2 基因家族:控制线粒体完整性

i.凋亡抑制蛋白: bcl-2、bcl-xl、Al/Bfl-1、bcl-w、Mcl-1;

ii.凋亡诱导蛋白: bax、bcl-xs、bad、bik、bak、bid、brk;

iii.bax 蛋白与 bcl-2 蛋白的比值:决定细胞受刺激后是凋亡还是存活;

③其他基因

i.Fas/FasL:细胞凋亡信号转导作用;

ii.c-myc:双重作用,取决于生长因子是否存在;

iii.p53:抑癌基因;

(5)步骤:①信号传递;②中央调控;③细胞结构改变;

(6)细胞凋亡与肿瘤发生:肿瘤是一种细胞凋亡异常的疾病;

(7)细胞凋亡与肿瘤治疗:诱导肿瘤细胞凋亡。

### 3.细胞自噬和自噬性细胞死亡

(1)定义

①细胞自噬/自噬(autophagy):一种细胞内溶酶体降解的通路,是将细胞内受损、变形、衰老或失去功能的蛋白质以及细胞器运输到溶酶体,并进行消化和降解的过程;

②自噬性细胞死亡(autophagic cell death):细胞自噬具有促进细胞存活的作用,也有促进细胞死亡的作用,即自噬性细胞死亡,又称非细胞凋亡的程序性细胞死亡/II型细胞死亡;

(2)特征

①形态学特征:细胞内大量泡状结构形成(双层膜自噬泡),无染色质浓聚;

②生化标志:①LC3/Atg8 脂质化;②自噬性底物增加,并能被自噬抑制物阻断;

(3)作用:维持自身稳态和生存

①及时清除细胞中随时产生的“垃圾”;

②在细胞应激、分化、存活和免疫应答等重要细胞进程中发挥多种功能;

③自噬的产物可为细胞提供一定的能量及合成底物;

(4)方式

①巨自噬(macroautophagy):指细胞质中的物质通过形成小泡的方式转运到溶酶体中的过程,用于降解细胞内老化或损坏的细胞器和蛋白质;

②微自噬(microautophagy):指由溶酶体直接将细胞物质内吞并降解的过程;

③伴侣分子介导的自噬(chaperone-mediated autophagy):指细胞中可溶性的蛋白质直接通过分子伴侣而进入到溶酶体中被降解的过程;

(5)过程:自噬囊泡(autophagic vesicles, AV)→自噬体(autophagosome)+溶酶体→自噬溶酶体;

(6)分子机制: mTOR 为门控分子,起负性调节自噬的作用

- ①诱导启动阶段: mTOR 受抑制;
  - ②成核阶段: PI3KC3 复合体组装、活化 (以 Beclin-1 (Atg6) 为平台) → PI3P 生成 → 募集其他 Atg 蛋白;
  - ③延长阶段: 两种范素样连接系统 (Atg12-Atg5-Atg16 复合体、LC3 及 PE);
- (7)细胞自噬与肿瘤发生和发展
- ①细胞自噬在肿瘤抑制中的作用: 细胞自噬活化可抑制肿瘤进展;
  - ②细胞自噬在肿瘤细胞存活中的作用: 早期抑制, 进展期促进 (实体肿瘤内部);
  - ③细胞自噬在肿瘤转移复发中的作用: 早期抑制, 晚期促进;
- (8)细胞自噬与肿瘤治疗: ①抑制细胞自噬作用; ②促进细胞自噬作用; ③细胞自噬向细胞凋亡转化;
- (9)针对自噬进行肿瘤预防: 如 mTOR 抑制剂。

### 三、细胞分化与肿瘤

#### 1. 细胞分化(cell differentiation)

- (1)定义: 指同一起来源的细胞逐渐发育成为在形态结构和生理功能上具有稳定性差异的另一类型细胞的过程;
- (2)指标: 形态结构、生理功能、生化特性;
- (3)阶段
  - ①全能细胞(totipotent cell): 具有发育成不同细胞类型的潜能;
  - ②多能细胞(pluripotent cell): 具有发育成本胚层细胞的潜能。

2. 细胞决定(cell determination): 正常环境中, 细胞总是沿着特定的路线进行分化, 这种细胞做出的发育选择称为细胞决定。

3. 细胞分化与肿瘤发生: 肿瘤是一种细胞异常分化的疾病

- (1)分化特征趋于消失;
- (2)出现新的分化特征;
- (3)肿瘤细胞越相似于相应正常细胞, 分化越高, 恶性程度越低。

#### 4. 细胞分化与肿瘤治疗

- (1)诱导分化(induction of differentiation): 指恶性肿瘤细胞在体内外分化诱导剂作用下, 向正常或接近正常细胞方向分化逆转的现象;
- (2)分化治疗(differentiation therapy): 采用诱导分化策略进行恶性肿瘤治疗;
- (3)举例: ATRA 治疗 APL。

## 第二节 肿瘤微环境

1. 肿瘤微环境: 包括肿瘤细胞、肿瘤周围细胞、细胞外基质 (ECM) 和液体环境。

### 一、肿瘤血管形成(angiogenesis)

1. 定义: 指从已存在的微血管上芽生出新的毛细血管的过程。

#### 2. 肿瘤血管的形成过程

- (1)内皮细胞激活、血管生成表型的形成;
- (2)血管局部细胞外基质、基膜降解后, 内皮细胞芽生、增殖和迁移直至管腔形成;
- (3)新生血管腔的形成及连通。

3. 肿瘤血管的结构组成与特征: 失控性、未成熟性

- (1)肿瘤血管结构紊乱, 收缩功能受损或缺失;

(2)血管内腔并非由均一的内皮细胞层构成

①血管拟态: 血管内腔由肿瘤细胞构成;

②血管镶嵌: 血管内腔由肿瘤细胞间以内皮细胞构成;

(3)肿瘤内及其周围血管分布杂乱无章、迂曲无序、粗细不均、分支过多;

(4)肿瘤血管具有高度的渗透性。

#### 4.肿瘤血管生成的分子机制

(1)促进因子

□VEGF (VEGF-A/B、VEGFR-1/2): i.促进内皮细胞生长增殖; ii.调节基膜细胞基质降解; iii.增加血管通透性;

②其他: bFGF、aFGF、PDGF、血管生长素、促血管生成素;

(2)抑制因子: 血小板结合蛋白-1、血管抑素、内皮抑素、arresten、肿瘤抑素、TIMP。

#### 5.抗血管生成治疗肿瘤策略

(1)药物: ①单克隆抗体类; ②小分子靶向药物; ③血管生成抑制因子药物。

(2)优点: ①可用于多种肿瘤; ②不易产生耐药性; ③联用其他药物有增效作用。

### 二、淋巴管形成(lymphangiogenesis)

1.淋巴管内皮细胞标记物: LYVE-1、podoplanin、prox-1、VEGFR-3 等。

2.刺激因子: VEGF-C/D、VEGFR-3。

### 三、肿瘤干细胞

#### 1.干细胞(stem cell)

(1)定义: 是一类具有无限或永生的自我更新能力,并能产生至少一种类型高度分化子代细胞的细胞;

(2)特征: 自我更新, 分裂的不对称性、可塑性, 能够被诱导分化。

(3)分类

①胚胎干细胞: 全能干细胞;

②成体干细胞(adult stem cell): 指成体器官中能够分化为某种器官与组织的干细胞。

#### 2.肿瘤干细胞(tumor stem cell, TSC)/癌干细胞(cancer stem cells, CSC)

(1)定义: 指在肿瘤细胞群体中少量具有分化产生肿瘤细胞能力的细胞;

(2)特性

①具有强大的克隆再生能力, 能自我更新促进肿瘤细胞再生;

②具有多重耐药性和对放疗抵抗性;

③能通过激活 DNA 修复能力而阻止其凋亡, 维持肿瘤细胞的生命;

④具有恶性肿瘤早期微转移能力;

⑤具有异质性, 导致患者的临床过程、预后与治疗转归不同。

## 第三节 肿瘤的播散

#### 1.肿瘤的播散

(1)定义: 恶性肿瘤在生长和发展过程中可向邻近组织直接蔓延和向远处转移, 称为肿瘤的播散, 是恶性肿瘤最重要的生物学特性之一, 也是恶性肿瘤难以根治的主要原因和常见的致死原因;

(2)分类: 转移、侵袭

①是一个复杂、多步骤、有序的级联过程;



②根本区别在于播散病灶与原发肿瘤是否具有连续性。

### 一、肿瘤的侵袭(invasion)

- 1.定义:指恶性肿瘤的瘤细胞离开原发肿瘤,向周围组织直接蔓延,浸润和破坏邻近正常细胞和器官,是肿瘤播散的第一步。
- 2.标志:肿瘤细胞突破基底膜。
- 3.主要途径:①沿组织间隙;②沿淋巴管;③沿血管;④沿浆膜面或黏膜面。
- 4.步骤和机制:①癌细胞的分离;②癌细胞附着基膜;③细胞外基质降解;④癌细胞移出;⑤肿瘤血管形成。

### 二、肿瘤的转移(metastasis)

- 1.定义:指恶性肿瘤细胞脱离原发肿瘤,通过各种转移方式,到达激发组织或器官后得以继续增殖生长,形成与原发肿瘤相同性质的激发肿瘤的全过程。

#### 2.转移途径

##### (1)淋巴道转移:癌多见

- ①常按引流顺序转移,也可跳跃式转移;
- ②可为隐匿性癌的首发症状;

##### (2)血道转移:肉瘤多见

- ①常见部位:肝、肺;
- ②类型:肺静脉型、腔静脉型、门静脉型、椎静脉型;

##### (3)种植性转移

- ①浆膜面种植性转移:腹膜最常见;
- ②黏膜面种植性转移:少见,各腔道的多发性肿瘤首先考虑多中心性生长或黏膜下淋巴管蔓延;
- ③接触性种植性转移:包括医源性自身接种性转移。

- 3.步骤:①肿瘤侵袭;②肿瘤侵入脉管;③在脉管内生存、行进,并附着脉管壁;④肿瘤移出脉管;⑤继续生长形成转移灶;⑥肿瘤血管形成。

#### 4.分子机制

##### (1)细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)

- ①黏附:同质性黏附(相同细胞)、异质性黏附(肿瘤细胞与宿主细胞和宿主基质);
- ②举例:钙黏附蛋白(cadherin)、整合素(integrin)家族;

##### (2)蛋白降解相关分子

- ①基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP):间质胶原酶(MMP-1)、IV型胶原酶(MMP-2)、基质溶解素(MMP-3)、膜型基质金属蛋白酶(MT-MMP);
- ②组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP);

##### (3)肿瘤转移相关基因

- ①肿瘤转移抑制基因(metastasis suppressor gene):nm23、KAI1、KISS1 基因;
- ②肿瘤转移基因(tumor metastatic genes):MTA-1、TIAM1 基因。

- 5.肿瘤转移的治疗策略:①针对相关调控基因;②抗黏附分子;③抗血管生成。

## 第四节 肿瘤免疫

### 一、肿瘤抗原(tumor antigen)

- 1.定义:指细胞在癌变过程中新出现或过表达的抗原物质的总称。



2.作用: ①早期诊断的标志物; ②治疗靶点; ③疗效评估、复发转移及预后判断。

### 3.分类

#### (1)肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)

- ①定义: 指只存在于肿瘤组织中而不存在与正常组织中的肿瘤抗原;
- ②按产生机制: i.理化因素诱发的抗原; ii.病毒基因编码的抗原; iii.突变基因编码的抗原; iv.静止基因异常活化后表达的抗原;
- ③按分布: i.只存在于某一个体的某一肿瘤; ii.存在于同一组织学类型不同个体肿瘤中; iii.不同组织学类型的肿瘤所共有;

#### (2)肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)

- ①定义: 指非肿瘤细胞所特有、正常细胞也存在的抗原, 其含量在有肿瘤时明显增加;
- ②分类 (按产生机制): i.胚胎抗原; ii.组织特异性分化抗原; iii.过量表达的抗原。

## 二、机体的免疫监视(immune surveillance)

1.定义: 机体的免疫系统能够识别和清除突变细胞和/或肿瘤细胞, 这一功能称为机体的免疫监视功能。

2.细胞免疫: T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、树突状细胞。

3.体液免疫: 主要是 B 淋巴细胞产生抗体, 具有双重作用

- (1)抗体结合并清除抗原, 发挥抗肿瘤作用;
- (2)抗体结合并封闭抗原, 影响特异性 T 细胞对肿瘤细胞的识别与攻击。

## 三、肿瘤的免疫逃逸(immunological escape)

1.定义: 指肿瘤细胞能逃避机体的免疫监视系统, 使肿瘤免受宿主免疫系统的攻击从而得以在体内增殖和生长的现象。

### 2.机制

#### (1)肿瘤相关的肿瘤免疫逃逸机制

- ①肿瘤细胞免疫原性减弱或缺失;
- ②血清中封闭因子覆盖在肿瘤细胞表面, 使其免遭效应细胞识别和攻击;
- ③肿瘤细胞抗原加工、提呈途径缺陷或障碍;
- ④肿瘤抗原诱导免疫耐受;

#### (2)宿主相关的肿瘤免疫逃逸机制

- ①肿瘤细胞分泌免疫抑制因子;
- ②肿瘤诱导免疫抑制细胞: 调节性 T 细胞 (Treg)、髓源抑制性细胞 (MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM);
- ③肿瘤对免疫效应细胞功能的抑制。

## 四、肿瘤的免疫治疗

1.理论基础: 肿瘤细胞具有抗原性并能引起抗体免疫应答。

2.手段: 激发和增强宿主的免疫功能。

3.目的: 控制和杀灭肿瘤细胞。

4.方法: ①非特异性主动免疫治疗; ②特异性主动免疫治疗; ③免疫导向疗法; ④过继免疫治疗; ⑤细胞因子疗法。

## 第五章 肿瘤病理学

### 1. 肿瘤病理学

- (1) 定义：是研究肿瘤的病因、发病机制、病理变化和疾病转归的科学，是外科病理学的一个重要分支；
- (2) 首要任务：对肿瘤患者做出准确的病理学诊断和组织学分型，为临床治疗和预后估计提供客观依据。

### 第一节 肿瘤的一般形态学特征

#### 一、肿瘤的大体形态

##### 1. 形状

- (1) 实体瘤：结节状、圆球形、椭圆形等；
- (2) 生长方式
  - ① 膨胀性生长：边缘整齐或有包膜；
  - ② 浸润性生长：边缘不规则，伸入周围正常组织，呈犬牙交错状、蟹足状或放射状。

##### 2. 大小和数目

- (1) 大小
  - ① 微小癌、隐匿癌：体积小，直径不超过 1cm，心脏间皮瘤可能为最小的肿瘤；
  - ② 体积较小：位于体表或重要脏器的肿瘤、有功能的内分泌肿瘤、高度恶性肿瘤；
  - ③ 体积巨大：良性或低度恶性肿瘤生长在非要害部位；
- (2) 数目：常为单个，有时可多发。

##### 3. 颜色

- (1) 常与相应正常组织颜色相似
  - ① 白色或灰白色：多数肿瘤，如大多数癌、平滑肌瘤；
  - ② 灰红色：大多数肉瘤；
  - ③ 黄色：脂肪瘤、神经鞘瘤；
  - ④ 红色或红褐色：血管瘤和血管肉瘤、内分泌肿瘤；
  - ⑤ 灰黑色或黑色：恶性黑色素瘤；
  - ⑥ 浅蓝灰色：软骨性肿瘤；
  - ⑦ 淡绿色：粒细胞肉瘤（新鲜标本）；
- (2) 继发性改变：① 淡黄色（坏死）；② 铁锈色（陈旧性出血）；③ 暗灰色（黏液样变性）；④ 黄绿色（含胆色素）。

##### 4. 结构和质地

- (1) 实体瘤组成：实质（肿瘤的主要成分）、间质（支持和营养实质细胞的结缔组织、血管和神经等）；
- (2) 结构
  - ① 囊状：海绵状血管瘤、囊性畸胎瘤、囊腺瘤、囊腺癌；
  - ② 裂隙状：乳腺分叶状肿瘤、导管内乳头状瘤；
  - ③ 编织状：平滑肌瘤、纤维瘤病；
  - ④ 均匀一致：高度恶性肉瘤、恶性淋巴瘤；
- (3) 质地
  - ① 癌：硬而脆（实质成分多的癌较软）；
  - ② 腺瘤、脂肪瘤、血管瘤：质地柔软；

- ③平滑肌瘤、纤维瘤病：质地坚韧；
- ④钙化上皮瘤、骨瘤、骨软骨瘤：质地坚硬；
- ⑤高度恶性肉瘤：软而嫩，鱼肉状；
- ⑥肿瘤继发坏死、液化、囊性变：质地变软。

## 5. 包膜

- (1)包膜一般是良性肿瘤的特征，但良性肿瘤未必都有包膜；
- (2)肿瘤侵犯并穿透包膜，往往意味着是恶性肿瘤；
- (3)恶性肿瘤通常无包膜，或仅有不完整的包膜或假包膜。

## 6. 蒂

- (1)发生于真皮、皮下、黏膜下或浆膜下等部位的肿瘤有时有细长或粗短的蒂；
- (2)带蒂的肿瘤大多为良性，恶性肿瘤很少有蒂，即使有蒂也短而粗。

## 二、肿瘤的组织形态

### 1. 实质(parenchyma)/主质

- (1)定义：由瘤细胞组成，是肿瘤的主要成分；
- (2)排列方式：与肿瘤分化程度和异型性有关。

### 2. 间质(stroma)

- (1)定义：由瘤细胞诱导产生的，常介于瘤细胞之间和瘤细胞与正常细胞之间，对肿瘤的生长起重要作用；
- (2)组成
  - ①结缔组织
    - i. 细胞：纤维细胞、成纤维细胞、间充质细胞、巨噬细胞等；
    - ii. 纤维：胶原纤维、弹性纤维（硬癌较多）、网状纤维（间叶来源肿瘤较多）；
    - iii. 基质：黏多糖、蛋白质、血浆、血浆蛋白等；
  - ②血管：残留血管/新生血管（多为毛细血管，发育差，肿瘤边缘血供好）；
  - ③神经：多为原有；
  - ④炎症细胞等；
- (3)含量
  - ①较多：促结缔组织增生性(desmoplastic)/硬化性(sclerosing)，如乳腺硬癌、胆管癌；
  - ②较少：髓样癌、大多数分化差的癌、肉瘤。

## 三、良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

### 1. 良性肿瘤(benign tumor)

- (1)极少数良性肿瘤可发生远处转移；
- (2)恶变(malignant change)：某些良性肿瘤如不及时治疗，可能变为恶性肿瘤；
- (3)位于重要解剖部位或分泌过多激素的良性肿瘤可产生严重后果，甚至危及生命。

### 2. 恶性肿瘤(malignant tumor)：恶性肿瘤与良性肿瘤的区别

	良性肿瘤	恶性肿瘤
生长速度	慢	快
生长方式	膨胀性，边界清楚	浸润性，破坏周围组织
包膜	常有包膜	无包膜或仅有假包膜
肿瘤分化	好	差
色泽和质地	接近相应的正常组织	与相应的正常组织相差甚远，显示异型性
组织和细胞形态变异	小	大

核分裂象	不易见到	增多
复发和转移	一般不复发、不转移	常复发、可转移

### 3. 交界性肿瘤(borderline tumor)/中间性肿瘤(intermediate tumor)

(1) 定义: 生物学行为介于良性和恶性肿瘤之间的肿瘤;

(2) 分类

① 局部侵袭性(locally aggressive)中间性肿瘤: 常局部复发, 伴有浸润性和局部破坏性生长, 但无转移潜能;

② 罕有转移性(rarely metastasizing)中间性肿瘤: 常局部复发, 伴浸润性生长, 偶可发生远处转移, 转移的概率<2%。

## 第二节 肿瘤的命名和分类

### 一、肿瘤的命名

1. 一般命名法: 按肿瘤组织来源和生物学行为命名, 常辅以形态特征、镜下特点和生长方式

(1) 良性肿瘤: 组织来源+ (形态特征)+ 瘤;

(2) 交界性肿瘤: 交界性(borderline)/非典型性(atypical)/侵袭性(aggressive)+ 组织来源+ (形态特征)+ 瘤;

(3) 恶性肿瘤: (恶性)+ 组织来源+ (形态特征)+ 癌(carcinoma) (上皮来源)/肉瘤(sarcoma) (间叶来源);

(4) 癌症(cancer): 泛指一切恶性肿瘤, 包括癌和肉瘤;

(5) 癌病(carcinomatosis, carcinosis): 恶性肿瘤广泛播散。

2. 特殊命名法: 按传统习惯、特殊情况约定俗成或人名命名

(1) 混合瘤: 由一种以上实质细胞构成的肿瘤, 通常源于一个胚层;

(2) 癌肉瘤: 由癌和肉瘤两种不同成分构成的肿瘤;

(3) 碰撞瘤: 两种不同的肿瘤发生在同一部位;

(4) 畸胎瘤: 发生在性腺和性腺外中线部位, 源于一个胚层以上, 常由外、中、内三个胚层的胚细胞所构成的肿瘤;

(5) 母细胞瘤: 组织学上相似于器官胚基组织所形成的恶性肿瘤, 也可起自某些幼稚细胞的良性肿瘤;

(6) 错构瘤: 正常器官原有的两种或两种以上细胞增生且排列紊乱所形成的肿块;

(7) 迷离瘤: 胚胎发育过程中, 某些组织异位到其他部位增生形成的肿块。

3. 很多新肿瘤或新亚型的命名采用描述性。

### 二、肿瘤的分类

1. 肿瘤的组织学分类: 依据临床表现、病理特点、免疫表型和遗传学特征。

2. 肿瘤的发展阶段分类

(1) 癌前病变(precancerous lesion): 恶性肿瘤发生前 (即浸润前) 的一个特殊阶段

① 定义

i. 广义: 是指凡有可能发展为恶性肿瘤的所有病变和疾病, 包括癌前病变和癌前状态(pre-cancerous condition);

ii. 狭义: 是一个组织病理学概念, 指癌变倾向较大的病变 (异型增生和原位癌), WHO 规定恶变可能性>20%的病变才属癌前病变, 但未加病变发展的时间限制;

② 常见癌前病变: ① 黏膜白斑; ② 慢性炎症; ③ 慢性溃疡; ④ 乳腺纤维囊性病; ⑤ 结肠多发性腺瘤性息肉病; ⑥ 结节性肝硬化; ⑦ 未降睾丸; ⑧ 皮肤病;

③所有恶性肿瘤都有癌前病变,但并非所有癌前病变都会发展成恶性肿瘤;癌前病变的结局随病变轻重、范围、部位、致癌因素是否消除而异;

#### (2)异型增生(dysplasia)

①定义:指成熟细胞的大小、形状和结构改变,通常用于上皮组织,表现为细胞学和结构异常,可分为轻、中、重度 3 级;还可用来表示器官发育异常而依然处于原始胚胎性结构的状态(此时最好译为分化不良(maldifferentiation)/发育不全(dysgenesis));

②非典型(atypia):指组织学上偏离典型的正常表现,可为反应性改变或肿瘤前改变;

#### (3)原位癌(carcinoma in situ)/上皮内癌(intraepithelial carcinoma)/浸润前癌(pre-invasive carcinoma)

①定义:指局限于皮肤和黏膜内,尚未突破基底膜,细胞学和结构上具有所有恶性特点的上皮性肿瘤;

②位于胃肠道的原位癌称原位腺癌(adenocarcinoma in situ),癌细胞突破基底膜,仍位于黏膜固有层而无黏膜下层侵犯时,称黏膜内癌(intramucosal carcinoma);

③并非所有原位癌均发展为浸润癌;

#### (4)上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)

①低级别(low grade):结构和细胞学异常较轻,仅限于上皮内的中下部,相当于轻度和中度异型增生;

②高级别(high grade):结构和细胞学异常显著,累及上皮层的大部分或全部,相当于重度异型增生和原位癌;

#### (5)早期浸润癌(early invasive carcinoma)

①定义:癌细胞突破鳞状上皮或黏膜腺体的基膜,但侵犯周围组织局限在一定范围内;

②诊断标准一般以浸润深度为准,也有以浸润范围(面积)判断;

③早期浸润癌转移危险性小,绝大多数能完全治愈;

(6)瘤样病变(tumor-like lesion):非肿瘤性增生所形成的肿块,肉眼观察类似肿瘤,镜下易与真性肿瘤相鉴别;

(7)假恶性病变(pseudo-malignant lesion):组织形态学类似恶性肿瘤,而生物学行为完全良性的瘤样病变或良性肿瘤。

3.IDC-O 编码:①/0:良性肿瘤;②/1:未特别指定、交界性或生物学行为不确定的肿瘤;③/2:原位癌或高级别上皮内瘤变;④/3:恶性肿瘤。

## 第三节 恶性肿瘤的病理分级和分期

### 一、恶性肿瘤的病理分级

1.依据:恶性细胞分化程度、异型性、核分裂像。

#### 2.分级方法

(1)Broders 分类法;

(2)3 级法(最常用);

(3)特殊分级法:①NCI 软组织肉瘤分级法;②中枢神经系统肿瘤 WHO 分级法;③膀胱尿路上皮癌 WHO 分类;④前列腺 Gleason 分级系统;⑤乳腺癌 Elston 和 Ellis 分级系统。

### 二、恶性肿瘤的病理分期

1.TNM 分期系统依据:未治疗前原发性肿瘤的大小和浸润范围、区域淋巴结、原处转移。

#### 2. TNM 分期系统分类

(1)临床分期(治疗前临床分期, cTNM 分期);



(2)病理分期（治疗后病理分期，pTNM 分期）；

3. TNM 分期系统目的：①帮助制订治疗计划；②在一定程度上提供预后指标；③协助评价治疗效果；④便于肿瘤学家之间交流信息。

## 第四节 肿瘤的病理学诊断

### 一、概述

1.肿瘤诊断依据（可靠性依次递增）：①临床诊断；②专一性检查诊断；③手术诊断；④细胞病理学诊断；⑤组织病理学诊断。

2.病理学诊断的地位和局限性

(1)地位：病理学诊断是肿瘤诊断的“金标准”；

(2)局限性：①临床资料的完整性；②临床医师获取组织的代表性；③病例医师取材的代表性；④组织处理、制片质量；⑤病理医师的经验。

### 二、组织病理学诊断

#### 1.方法

(1)标本的获取

①空芯针穿刺活检(core needle biopsy, CNB)/针切活检(cutting-needle biopsy)的适应证

i.不能手术切除或手术风险大；

ii.暂不能手术，希望了解肿瘤类型，先行术前新辅助治疗或靶向治疗，以后再考虑手术等；

iii.以化疗、放疗为主的肿瘤；

iv.远处转移等；

②咬取活检(bite biopsy)；

③切取活检(incisional biopsy)；

④切除活检(excisional biopsy)；

(2)大体标本的处理

①外科医师必须标明标本的类型、解剖方位，并在病理申请单上注明；

②新鲜组织留存组织库；

③及时固定在甲醛中；

④按照规范进行描述、取材；

(3)制片的类型：①常规石蜡切片；②快速石蜡切片；③冷冻切片；④印片。

#### 2.应用

(1)常规组织病理学诊断：①取材广泛、全面；②制片质量稳定，组织结构清晰；③切片可长期保存；④适用于各种活检标本的组织学检查；

(2)手术中快速组织病理学诊断：**冷冻切片的指征**

①确定病变是否为肿瘤，若为肿瘤，确定其性质（良性、恶性或交界性）；

②了解肿瘤播散情况，包括肿瘤是否侵犯邻近组织，有无区域淋巴结转移；

③明确手术切缘情况，有无肿瘤浸润，以判别手术范围是否合适；

④帮助识别手术中某些意外，意想不到的发现以及确定可疑的微小组织，如甲状旁腺、输卵管、输精管或交感神经节等；

⑤取新鲜组织供特殊研究的需要，如组织化学和免疫组织化学检测、电镜取材、微生物培养、细胞或分子遗传学分析以及肿瘤药物敏感试验等。

3.诊断报告：①患者基本情况；②巨检和镜检要点；③与病理学诊断相关的特殊检查；④提



供恶性肿瘤的预后和进一步治疗选择的指标。

#### 4. 病理会诊

(1) 目的: 征询第二种或更多种意见, 以提高病理学诊断的质量;

(2) 分类

① 直接会诊: 申请方将病理切片直接带至会诊方会诊;

② 间接会诊: 申请方通过图像传递系统至会诊方进行远程切片会诊。

### 三、细胞病理学诊断

1. 方法: ①脱落细胞学检查; ②穿刺细胞学检查(fine needle aspiration, FNA); ③涂片制作。

#### 2. 应用

(1) 脱落细胞学检查: ①阴道脱落细胞学检查; ②痰涂片和支气管刷片细胞学检查; ③胸、腹水脱落细胞学检查; ④尿液脱落细胞学检查; ⑤乳房乳头溢液细胞学检查; ⑥其他;

(2) 穿刺细胞学检查: ①淋巴结; ②乳腺; ③涎腺; ④甲状腺; ⑤胸、腹腔脏器; ⑥其它。

#### 3. 诊断报告书

(1) 患者基本情况;

(2) 诊断表述基本类型

①直接表述性诊断;

②间接分级诊断: 三级法、四级法、五级法、Bethesda 系统分级法。

#### 4. 优点和局限性

(1) 优点: ①取材方便, 操作简单, 制片快速; ②无痛苦或只有轻微不适; ③易于推广和重复检查;

(2) 局限性: ①假阳性, 假阴性; ②深部肿瘤取材困难; ③强调结合临床, 与临床表现不符或有争议时应行组织病理学检查。

### 四、肿瘤病理学诊断的特殊技术

1. 病理组织染色技术: ①过碘酸-雪夫(PAS)染色; ②网状纤维染色; ③Masson 三色染色;

④淀粉样物染色; ⑤亲银和嗜银染色; ⑥中性脂肪染色; ⑦色素染色; ⑧黏液染色。

2. 透射电子显微镜: ①区别分化差的鳞癌和腺癌; ②区别分化差的癌和肉瘤; ③区别腺癌和恶性间皮瘤; ④无色素性黑色素瘤; ⑤神经内分泌肿瘤; ⑥小圆细胞恶性肿瘤; ⑦确定某些软组织肿瘤的起源和分化; ⑧其他。

#### 3. 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)

(1) 定义: 是依据抗原抗体特异性结合的原理, 用已知抗体检测组织和细胞中是否存在相应抗原的方法;

(2) 应用: ①分化差恶性肿瘤的诊断和鉴别诊断; ②恶性淋巴瘤和白血病的诊断和分型; ③内分泌和神经内分泌肿瘤的诊断和分类; ④确定由两种或多种成分组成肿瘤的各种成分; ⑤确定转移性恶性肿瘤的原发部位; ⑥研究组织起源不明的肿瘤; ⑦研究某些病原微生物与肿瘤的关系; ⑧研究和寻找癌前病变的标志; ⑨确定肿瘤良性和恶性或估计恶性肿瘤生物学行为; ⑩为临床提供治疗方案的选择。

4. 流式细胞术(flow cytometry, FCM): ①估计肿瘤的生物行为; ②淋巴瘤和白血病的诊断和分型; ③肿瘤相关基因定向分析, 判断预后; ④多药耐药基因产物定量分析, 选择化疗药物; ⑤疗效检测、残留肿瘤细胞检测及复发判定; ⑥确定是同一个肿瘤还是两个不同肿瘤。

5. 图像分析技术/形态计量术: ①肿瘤形态计量; ②DNA 含量和倍体分析; ③非肿瘤性疾病的形态计量。

#### 6. 细胞遗传学和分子生物学技术

### (1)方法

- ①核型分析(karyotype analysis): i.淋巴瘤和白血病的诊断和分型; ii.软组织肿瘤的诊断和鉴别诊断; iii.其他;
- ②原位杂交(in situ hybridization, ISH): i.证实外来基因产物; ii.分析基因表达;
- ③原位荧光杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH): i.发现染色体获得和丢失; ii.检测染色体易位; iii.检测基因扩增;
- ④比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH);
- ⑤DNA 印记(Southern blotting);
- ⑥聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR): i.检测 IG 和 TCR 基因重排; ii.检测染色体易位、倒位、缺失、插入; iii.检测 DNA 点突变、插入或缺失; iv.检测微卫星不稳定; v.检测微残留疾病; vi.其他;
- ⑦DNA 测序(DNA sequencing);
- ⑧微阵列(microarray)/生物芯片(biochip)。

(2)肿瘤分子遗传学异常的意义: ①肿瘤的诊断和分类; ②肿瘤的治疗(靶向治疗); ③预测不同肿瘤的临床生物学行为; ④研究肿瘤发生的分子机理。

## 第六章 肿瘤诊断学

### 第一节 肿瘤的临床诊断

#### 一、高危人群

- 1.高危因素(high risk factor): 可能导致肿瘤发生的重要因素。
- 2.高危人群: 流行病学范围内, 具有某一高危因素的人群
  - (1)高危人群发生癌症的可能性远远高于一般人群;
  - (2)不同种类的癌肿, 不同的地理环境, 其高危人群不尽相同。
- 3.意义: ①开展肿瘤病因学的研究; ②提高早期患者的检出率; ③进行肿瘤的普查。

#### 二、肿瘤的早期诊断

- 1.早期诊断的定义: 在癌瘤发生的早期阶段运用各种检查方法确诊癌瘤的生长部位、组织学类型、生长特点及其发展程度。
- 2.早期癌
  - (1)病理学早期癌: 原位癌、早期浸润癌;
  - (2)临床早期癌: 无远处转移和区域淋巴结转移的微小癌。
- 3.早期诊断的意义: ①有利于治愈癌瘤; ②有助于对癌瘤的发生和演变规律进行研究。
- 4.早期诊断的途径: ①肿瘤普查; ②健康检查; ③对癌前病变的随访。
- 5.肿瘤普查
  - (1)肺癌普查: 低剂量螺旋 CT 扫描、痰脱落细胞学(连续三天、深部气管内痰液);
  - (2)结直肠癌普查: 肠镜;
  - (3)宫颈癌普查: 宫颈涂片;
  - (4)乳腺癌普查: 乳腺钼靶 X 片、乳腺核磁共振成像;
  - (5)前列腺癌: PSA;
  - (6)肝癌普查: AFP。

#### 三、病史

- 1.病史要求：全面、准确、客观。
- 2.病史内容：年龄、职业、生活习惯、婚育史、家族史、既往史。

#### 四、体格检查

- 1.体格检查内容：①一般内科检查；②浅表肿块或淋巴结；③有无远处转移。
- 2.局部表现
  - (1)肿块：部位、大小、形状、质地、边界、活动度与周围组织或邻近脏器的关系、有无触痛、表面有无红、肿、热、生长速度、抗炎治疗动态变化情况；
  - (2)肿瘤引起的阻塞、压迫症状；
  - (3)肿瘤破坏所在脏器的症状；
  - (4)疼痛：部位、性质、持续时间、加重或缓解因素等；
  - (5)溃疡、出血、病理性分泌物：常合并感染、出血、异味。
- 3.全身表现：①发热；②消瘦、贫血、乏力；③黄疸。

#### 五、综合诊断

- 1.定性
  - (1)是否是肿瘤；
  - (2)确定良性、恶性或交界性肿瘤；
  - (3)确定恶性肿瘤的组织来源、分化程度、浸润转移情况等。
- 2.定位：确定肿瘤的原发部位。
- 3.定量：确定肿瘤的大小、浸润程度和范围、区域淋巴结转移和远处转移的情况。

#### 六、肿瘤的临床分期

- 1.TNM 分期
  - (1)T：原发瘤范围；N：区域淋巴结情况；M：有无远处转移；
  - (2)临床分期（cTNM）、病理分期（pTNM）。

#### 七、肿瘤患者的功能状态

- 1.功能状态评估：KPS（0-100 分）、ZPS（0-5 分）。
- 2.意义：
  - (1)适用于晚期肿瘤患者全身状况评估；
  - (2)作为一种定量的检测指标，用于一般肿瘤患者和其他慢性危重患者的功能状态的预测；
  - (3)作为肿瘤患者治疗前后疗效的客观评估指标。

#### 八、肿瘤患者的随访

- 1.随访内容：①体格检查；②肿瘤标记物；③影像学检查。
- 2.意义：①及时发现肿瘤复发或转移；②发现第二原发癌；③评价治疗效果，了解远期毒副反应；④为医学研究积累资料。
- 3.随访频度：①治疗后第 1-2 年：2-3m 一次；②治疗 1-2 年后：6-12m 一次至终生。

## 第二节 肿瘤的影像学诊断

### 一、X 线

#### 1.原理

- (1)X 线具有一定穿透性;
- (2)被穿透的组织结构之间有密度、厚度的差别→导致穿透物质后剩余 X 线剂量的差别;
- (3)剩余 X 线要通过载体显像获得黑白对比、层次差异的 X 线影像;

## 2.应用

- (1)骨折、骨肿瘤的首选检查;
- (2)食道、胃部肿瘤气钡双重造影。

## 二、CT

1.原理: 用 X 线束对人体一定厚度的层面进行扫描, 由探测器接受透过该层面的 X 线, 转变为可见光后, 由光电转换器转换为电信号, 再经模/数转换器转为数字, 输入计算机, 经处理而获得的重建图像;

## 2.应用

- (1)周围型肺癌: 平扫见分叶状、毛刺, 胸膜凹陷征;
- (2)HCC: 平扫低密度, 动脉期明显强化, 门脉期低密度;
- (3)首选 CT 检查的疾病: 肺部疾病, 急性颅内出血, 复杂解剖部位外伤, 肺动脉栓塞及血管成像等;
- 3.新技术: CT 血管成像 (CTA)、CT 虚拟内窥镜 (CTVE)、CT 灌注成像、双源 CT 等;
- 4.优点: ①真正的断面图像; ②密度分辨率高; ③可作定量分析; ④无创无痛苦, 方法简单;
- 5.局限性
  - (1)极限空间分辨率仍未超过常规的 X 线检查;
  - (2)并非是所有脏器都适合 CT 检查;
  - (3)CT 的定位、定性诊断只能相对比较而言, 其准确性受各种因素的影响;
  - (4)CT 的图像基本上只反映了解剖学方面的情况, 几乎没有脏器功能和生化方面的资料;
  - (5)CT 检查只能进行横断面扫描。

## 三、MRI

1.应用: 是中枢神经系统、头颈部肿瘤、脊柱、四肢、骨关节及盆腔病变最佳的影像学检查手段; 对腹部实质性脏器肿瘤的诊断, 例如肝脏病变的诊断优于 CT 和 B 超;

## 2.新技术

- (1)MRI 功能成像 (fMRI): DWI、PWI、MRS、BOLD 脑功能成像;
- (2)MRI 水成像技术: MRCP、MRU、MRM;
- (3)磁共振血管成像 (MRA);
- 3.优点: ①软组织分辨率高; ②多方位、多参数成像; ③提供能量代谢信息; ④无创伤性;
- 4.局限性: ①所需时间长, 空间分辨率不如 CT; ②对钙化灶不敏感; ③易受伪影影响; ④不能进行定量诊断; ⑤禁忌证稍多; ⑥检查费用较高。

## 第三节 肿瘤的超声诊断

### 一、超声诊断的优缺点

- 1.优势: ①无放射性损害, 操作简便灵活; ②实时动态扫查, 信息量丰富; ③超声频率提高, 显示细微结构; ④应用彩色超声, 了解血流信息; ⑤超声定位肿瘤, 方便、准确。
- 2.局限性: ①手动扫查, 易发生漏诊; ②随意切面, 重复性较差; ③局部显像, 缺乏整体观; ④主观性强, 结果差异大。

## 二、超声成像基础知识

1.原理：利用超声的反射波来成像；二维声像图上的回声信号以光点来显示，回声强则光点亮，回声弱则光点暗；光点粗细和多少，反映组织的微细结构。

### 2.正常组织及病变的回声强度

- (1)强回声：结石、气体、骨骼；
- (2)高回声：皮肤、肝脾包膜、**血管瘤**；
- (3)等回声：肝脾实质、实体肿块；
- (4)低回声：脂肪、实体肿块；
- (5)无回声：胆汁、尿液、胸腹水、液性肿块。

3.**肿瘤声像图特征**的观察：①位置；②大小；③形态（规则、不规则）；④边界（清晰、不清晰，边界回声）；⑤边缘（光整、成角、毛刺、蟹足）；⑥内部回声（强度、均匀度、钙化）；⑦后方回声（增强、衰减、声影）；⑧内部血流（分布、血流参数 RI 等）。

## 三、超声诊断的临床应用

1.超声诊断的主要病变：①位置和形态；②液性结构；③纤维化病变；④钙化性病变；⑤实质占位性病变；⑥管腔阻塞性病变。

2.超声不适宜检查的组织器官：①含气脏器；②气体后方的组织；③骨组织或骨保护的脏器。

### 3.甲状腺疾病的超声检查

#### (1)临床意义

- ①超声是首选的影像学诊断方法，具有较高的临床应用价值；
- ②良恶性疾病诊断符合率较高，探测到最小的微癌，直径仅 2-3mm；
- ③适合甲状腺疾病的随访及普查；
- ④颈部淋巴结的探测须结合 CT；

#### (2)常见疾病

- ①结节性甲状腺肿：甲状腺肿大或正常大小，回声增粗、增强，内部见各种回声结节，囊实性结节多见；
- ②甲状腺腺瘤：圆形、椭圆形等回声或稍高回声，边界清晰、边缘光整，周边见声晕或包膜，囊性变时为混合性回声，肿瘤周围见血流环绕；
- ③甲状腺癌：圆形或不规则形（纵横比大）；边缘不光整（成角），或边界欠清；内部多为低回声，常伴钙化；内部有血管伸入；

#### (3)分级标准：TI-RADS 分级。

### 4.乳腺疾病的超声检查

#### (1)临床意义

- ①对致密性乳腺显示良好，尤其适合乳腺组织相对较少的亚洲女性；
- ②发现各种结节性病变，并鉴别其性质；
- ③实时引导穿刺活检，获得病理学诊断；

#### (2)常见疾病

- ①乳腺纤维腺瘤：圆形、椭圆形低回声或中等回声区，边界清晰，包膜整齐，内部回声尚均匀，内部血流较少；
- ②乳腺恶性肿瘤：球形或不规则形低回声（纵横比大）；边缘毛糙（毛刺、蟹足）；内部见颗粒状、砂粒样钙化，散在分布或簇状分布；周边高回声晕（恶性晕）；周围组织纠集（汇聚征）；内部血流丰富；
- ③乳腺良恶性肿瘤鉴别

	良性肿瘤	恶性肿瘤
--	------	------



形态及边缘	圆形或椭圆形, 边缘规整	不规则, 呈伪足样浸润
边界和包膜	清晰光滑, 包膜纤细光滑	欠清, 不光整, 无包膜
恶晕征及血流	无, 血流稀少	可见, 血流丰富
内部回声	低而均匀	强弱不等, 分布不均
钙化	短棒状、蛋壳样	细小、多、团簇状
后方回声	无改变或增强	多有衰减
周围组织变化	无变化, 界限清楚	有浸润, 扭曲、水肿
活动程度	好	差 (较固定)

(3) 分级标准: BI-RADS 分级。

#### 5. 肝胆疾病的超声诊断

- (1) 肝囊肿: 肝内单个或多个无回声区, 边界清晰, 边缘光整, 后方回声增强;
- (2) 血管瘤: 单发或多发, 形态规则、边界清晰的高回声或低回声; 高回声血管瘤一般无血流进入, 较大的低回声血管瘤形态欠规则, 内部呈蜂窝状结构, 可见点状彩色血流;
- (3) 原发性肝癌: 单发或多发, 呈团块状或结节状中、高回声, 也可呈低回声, 边缘常见低回声晕, 内部可见动脉血流; 弥漫型者呈弥漫分布的斑片状中等回声;
- (4) 转移性肝癌: 单个或多个低回声或高回声, 伴声晕 (牛眼征), 多数边界清楚, 偶为无回声或混合性病变, 内部血流稀疏;
- (5) 胆囊息肉性病变: 胆囊内壁圆形或半圆形中等回声, 自胆囊壁向胆囊腔突起, 有时带蒂, 不随体位改变移动, 一般直径小于 10mm;
- (6) 胆囊癌: 胆囊内低或中等回声, 形态不规则, 与胆囊壁相连; 也可呈局限性或弥漫性胆壁不规则增厚。

#### 6. 肾脏疾病的超声诊断

- (1) 肾癌: 多数单发, 位于肾皮质, 可向肾表面隆起, 圆形或椭圆形。常为低回声或中等回声, 内部回声不均匀, 可见血流信号;
- (2) 其他疾病: 肾囊肿、肾错构瘤 (血管平滑肌脂肪瘤)、肾盂癌、肾母细胞瘤等。

#### 7. 膀胱疾病的超声诊断

- (1) 膀胱癌: 膀胱壁局限性隆起性高回声, 呈乳头状、菜花状突向膀胱腔, 单个或多个, 内部血流丰富; 如侵犯全层, 膀胱壁回声中断, 与周围组织无分界;
- (2) 其他疾病: 膀胱结石及异物等。

#### 8. 子宫及卵巢疾病的超声诊断

- (1) 子宫肌瘤: 子宫增大, 回声不均匀, 单个或多个结节状低回声, 内部呈螺旋状等回声, 伴变性时出现相应的无回声及强回声。
- (2) 卵巢畸胎瘤: 为囊壁清晰的混合性结构, 内部呈低至高回声或强回声不等, 与其所含成分密切相关; 高回声多为脂肪、皮脂、毛发, 强回声为骨骼、牙齿等, 低回声、无回声多为液体;
- (3) 卵巢肿瘤: 良性肿瘤呈囊性或大部分囊性结构。恶性肿瘤则多呈实质回声或实质为主的囊实性结构, 肿瘤内部回声不均匀, 囊壁及分隔增厚不规则, 粗糙不齐, 常伴腹水;
- (4) 其他疾病: 子宫体癌 (内膜癌)、宫颈癌、恶性葡萄胎、卵巢囊肿、卵巢子宫内膜异位囊肿 (巧克力囊肿) 等。

#### 9. 其他脏器疾病的超声诊断

- (1) 眼部: 视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤;
- (2) 颈部淋巴结: 淋巴结炎、淋巴瘤、癌;
- (3) 胰腺: 癌、胰岛细胞瘤、壶腹部癌;
- (4) 腹腔和腹膜后: 胃肠道癌 (包括胃肠淋巴瘤)、腹膜后肿瘤;



(5)肾上腺:嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、腺瘤、腺癌;

(6)前列腺:前列腺增生、前列腺癌;

#### 四、超声新技术的应用

1.超声新技术:①超声造影成像技术(contrast enhanced ultrasound);②术中超声(Operative ultrasonography);③超声弹性成像技术(elasticity imaging);④三维成像技术(3-Dimensional ultrasonography);⑤超声内镜技术。

### 第四节 肿瘤的放射性核素诊断

#### 一、核医学定义

1.放射性核素:单光子放射性核素(如 $^{99m}\text{Tc}$ )、正电子/双光子放射性核素(如 $^{18}\text{F}$ )。

2.显像仪器:单光子发射计算机断层(SPECT)、正电子发射计算机断层(PET);

3.检测水平:细胞或分子水平。

#### 二、全身骨扫描

1.药物: $^{99m}\text{Tc}$ -MDP(亚甲基二膦酸盐)。

2.原理: $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 通过化学吸附方式与晶体表面和骨胶原结合,而沉着在骨骼内,使骨组织积聚放射性而显像;骨骼内积聚放射性的多少,与骨代谢活跃程度和血流灌注量有关。

3.正常图像:均匀对称性分布;扁平骨较长管状骨显像清晰。

#### 4.异常图像

(1)热区:异常放射性浓聚

①**超级影像(superscan)**:全身骨骼弥漫均匀地放射性摄取增高,双肾不显影,多由于广泛成骨性骨转移引起;

(2)冷区:异常放射性减低区,常由溶骨性转移引起,如“炸面圈征”。

#### 5.临床应用

(1)骨显像特点:早期、敏感、全身骨骼一次成像;

(2)肿瘤骨转移的首选筛查方法(尤其是前列腺癌、乳腺癌;肺癌);

①多发非对称无规律放射性浓聚:多发、无规律、大小不等、形态各异;

②病灶部位:80%以上位于中轴骨,20%以下位于四肢;

(3)肿瘤分期、治疗方案选择、预后评估。

#### 6.与 X 线比较

	骨显像	X 线
影像基础	骨矿物盐代谢或血流改变	骨质密度或解剖结构改变
病程	较 X 线早 3~6 月发现病变	较晚
灵敏度	全身骨骼一次成像,敏感性高,与 MRI 相仿	较低
特异性	较低	较高

#### 三、FDG PET/CT 肿瘤代谢显像

1.原理:无论在有无氧条件下,肿瘤细胞都通过糖酵解途径获取能量(Warburg 效应),FDG 显像可反映葡萄糖代谢的高低。

2.临床应用:①恶性肿瘤分期;②指导放疗计划制订;③疗效早期评价和监测;④寻找转移肿瘤的原发灶;⑤治疗后组织坏死与残余肿瘤灶鉴别;⑥复发诊断;⑦为活检确定有诊断意义的穿刺靶点;⑧肿瘤病人预后估价;⑨良恶性鉴别。

### 3.应用评价

- (1) $^{18}\text{F}$ -FDG 可显像大部分肿瘤和分期;
- (2)不同肿瘤检出灵敏度存在一定差异;
- (3)FDG 摄取不是肿瘤病灶特有, 存在假阳性、假阴性
  - ①假阳性: 感染或炎症、部分良性肿瘤;
  - ②假阴性: 肺细支气管肺泡癌、肝癌、胃癌(印戒细胞癌、胃类癌)、肾输尿管膀胱肿瘤、前列腺癌、脑肿瘤、小肿瘤:  $<1.0\text{cm}$ ;
- (4)FDG 浓聚灶合理评价
  - ①FDG 摄取越多, 肿瘤进展越快, 预后越差;
  - ②一般病灶 $>1\text{cm}$  方能发现。

### 四、前哨淋巴结显像

1.前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN): 原发肿瘤淋巴引流的第一个淋巴结, 阻止肿瘤细胞从淋巴道扩散的屏障, 最先发生转移的淋巴结。

#### 2.意义

- (1)SLN 活检提供较为准确的 N 分期依据;
- (2)乳腺癌 SLN 活检阴性, 避免腋窝淋巴结清扫, 减少了传统手术的并发症。

3.显像剂:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -硫胶体(SC)。

4.临床应用: 乳腺癌、恶黑、宫颈癌等。

### 五、其他应用

- 1.其他肿瘤显像: 肺部肿瘤、脑部肿瘤、头颈部肿瘤、乳腺癌、肝癌、胰腺肿瘤、结直肠癌、泌尿生殖系统肿瘤、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、内分泌肿瘤、软组织肉瘤、淋巴显像等。
- 2.其他放射性核素显像: 乏氧显像、肿瘤增殖显像、凋亡显像、 $^{18}\text{F}$ -FES、单抗显像、 $^{18}\text{F}$  标记 RGD 显像、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 多药耐药研究、基因显像等。

## 第五节 肿瘤的内镜诊断

### 一、内镜的发展

- 1.内镜的发展: ①硬管内镜; ②纤维内镜; ③电子内镜; ④胶囊内镜; ⑤超声内镜(EUS); ⑥激光共聚焦内镜; ⑦放大内镜/染色内镜; ⑧内镜窄带成像(NBI)。

### 二、内镜的种类

- 1.消化系统内镜: ①食管镜/胃镜; ②十二指肠镜(ERCP 用); ③小肠镜和结肠镜; ④胆道镜(子母式胆道镜); ⑤超声内镜; ⑥胶囊内镜; ⑦激光共聚焦内镜、色素内镜和放大内镜。
- 2.呼吸系统: 鼻咽镜、喉镜、气管镜、纵隔镜以及胸腔镜等。
- 3.泌尿系统: 尿道镜、输尿管和膀胱镜等。
- 4.生殖系统: 宫腔镜和阴道镜等。
- 5.心血管系统: 血管镜。
- 6.神经系统: 脑室镜。
- 7.骨关节系统: 关节镜、脊柱镜等。
- 8.乳腺系统: 乳腺管镜。
- 9.腹膜腔: 硬管\光纤\电子手术式腹腔镜。

### 三、内镜的功能

#### 1. 肉眼的形态诊断

(1) 黏膜的观察: ①黏膜光整度; ②黏膜色泽和血管纹理; ③有无隆起或浸润性改变; ④有无出血;

(2) 动态观察: ①管腔扩张和收缩情况; ②管壁蠕动情况;

(3) 溃疡的判别: ①溃疡周围粘膜有无堤状隆起或僵硬; ②溃疡边缘有无虫蚀状改变; ③周围粘膜皱襞有无粗乱或中断。

2. 放大观察: ①黏膜微细结构; ②黏膜微小病变; ③利于微小癌和早期癌发现。

#### 3. 染色和荧光

(1) 染色: 亚甲蓝、吡啶橙等, 病变部位局部喷洒, 用于鉴别良恶性;

(2) 荧光: 静注血卟啉, 内镜下用蓝激光照射激发。

4. 病理组织活检: ①明确良恶性; ②鉴别癌前期病变; ③早期癌变; ④肿瘤分化程度。

5. 细胞学检查: 活检后再细胞刷涂片, 或狭窄部位无法活检。

6. 超声穿刺病理学诊断 (EUS-FNA): ①管腔黏膜下病变; ②黏膜下浸润性病变; ③管腔周围占位性病变。

7. 术前病灶准确定位: 解剖定位、钛夹定位、亚甲蓝定位、EUS 腔外病变定位等。

8. 摄影录像;

9. 内镜的介入超声诊断。

### 四、常用内镜的应用

#### 1. 胃镜/食管镜

##### (1) 适应证

①有上消化道症状, 疑有食管、胃和十二指肠炎症、溃疡及肿瘤者;

②上消化道出血者, 病因诊断;

③肿瘤高危人群普查或有癌前病变的患者;

④判断药物治疗某些病变 (如炎症、溃疡等) 疗效者;

⑤影像检查疑有上消化道病变而未确诊者;

⑥随访人群复查 (溃疡、萎缩性胃炎、癌前病变以及胃癌术后等);

⑦上消化道良性病变需内镜下治疗者;

##### (2) 绝对禁忌证

①严重心脑血管疾患, 无法耐受内镜检查者;

②疑有休克、消化道穿孔等危重疾病者;

③不能配合的神经疾患或有精神症状的患者;

④有口咽、食管等急性炎症, 尤其是化学腐蚀性炎症者;

(3) 相对禁忌证: ①心肺功能不全的患者; ②高血压患者; ③有出血倾向, 且重度贫血者;

④严重脊柱畸形, 上消化道巨大憩室者;

(4) 并发症: 穿孔、心跳呼吸骤停、贲门撕裂。

#### 2. 十二指肠镜

##### (1) 应用

①内镜检查十二指肠全段;

②逆行胰胆管造影 (ERCP): 内镜下经十二指肠乳头插管, 注入造影剂, 逆行显示胰胆管的造影术, 是诊断胰胆管疾病的一种重要的方法, 也可进行 EST、ENBD、ERBD 等介入治疗;

③胆胰疾病的内镜治疗;

## (2)适应证

- ①原因不明的阻塞性黄疸疑有肝外胆道梗阻者;
- ②疑有各种胆道疾病如结石、肿瘤、硬化性胆管炎等诊断不明者;
- ③疑有先天性胆道异常或胆囊术后症状再发者;
- ④胰腺疾病:胰腺肿瘤、慢性胰腺炎、胰腺囊肿等;

## (3)禁忌证

- ①严重心肺或肾功能不全者;
- ②严重胆道感染、急性胰腺炎或慢性急发作者;
- ③不能耐受或无法插入内镜;
- ④碘造影剂过敏(改用非离子型造影剂,术前做好急救准备);

(4)并发症:①注射性胰腺炎;②胆道感染(化脓性胆管炎);③造影剂反应;④操作并发乳头损伤、胰胆管破裂等;⑤少见:上腹部剧痛、腹部膨胀等。

## 3.小肠镜

(1)种类:①推进式;②探条式;③肠带诱导式;④母子式小肠镜;⑤双气囊小肠镜(常用);  
⑥胶囊内镜;

## (2)适应证

- ①影像检查疑为小肠病变;
- ②原因不明的消化道出血(排除了胃和结肠病变);
- ③原因不明腹痛,X线钡餐、胃肠镜检查未能确诊者;
- ④小肠良恶性肿瘤,吸收不良综合征;
- ⑤疑 Crohn 病或肠结核;

(3)禁忌证:①急性胆胰腺炎症;②有腹部手术史/腹腔广泛粘连者;③活动性消化道出血者;④其他内镜检查禁忌;

## 4.结肠镜

## (1)适应证

- ①原因不明的下消化道出血者(包括隐血阳性);
- ②下消化道症状(腹痛腹胀、腹泻或便秘、大便习惯改变)诊断不明者;
- ③其他影像检查疑肠道疾病者;
- ④肠癌术后/肠息肉摘除术后随访及肠道癌前病变的随访;

## (2)禁忌证

- ①腹膜刺激症状者(疑消化道穿孔/腹膜炎);
- ②严重心肺功能不全或体质虚弱者;
- ③肠道活动性出血者(相对禁忌);
- ④晚期癌肿伴盆腔转移或明显腹水;
- ⑤严重放射性结直肠炎;
- ⑥腹盆腔手术后广泛粘连;

(3)并发症:肠穿孔(直接穿孔、间接穿孔);

## 5.气管镜

## (1)适应证

- ①咯血原因待查、反复刺激性咳嗽;
- ②胸片肺阴影、块影或肺不张,痰培养阳性,需定位;
- ③手术前进一步了解情况;
- ④气管异物和分泌物不畅;
- ⑤气管内治疗;

(2)禁忌证: ①心、脑血管功能严重不全; ②支气管痉挛; ③呼吸道出血性疾病(严重大咯血); ④全身虚弱的危重病; ⑤出血倾向者, 麻药过敏者; ⑥呼吸困难患者;

(3)支气管肺癌内镜下形态: ①管内型; ②管壁浸润型; ③管壁周围型。

#### 6.腹腔镜

(1)适应证: ①合并腹水的腹膜疾病, 需鉴别; ②多项检查仍不能确诊肝病性质; ③黄疸鉴别可能; ④疑为胆道肿瘤, 不确定; ⑤腹部肿瘤需确定浸润和转移范围; ⑥妇科疾病;

(2)禁忌证: ①严重心脑血管疾患; ②腹腔急性炎症; ③腹部手术后严重粘连; ④严重的心肺功能不全, 不能耐受手术者。

#### 7.超声内镜(EUS)

(1)种类: ①小探头超声; ②环形扫描型超声内镜; ③纵形扫描型超声内镜;

(2)适应证: ①消化道肿瘤(TNM分期); ②判断外科手术切除的可能性; ③确定消化道黏膜下肿瘤的起源和性质; ④显示纵膈病变, 腹膜后病变; ⑤胆胰良恶性判断、病理诊断;

(3)禁忌证: ①严重心脑血管疾患; ②疑有消化道穿孔或出血者; ③心肺功能不全, 不能耐受者;

④消化道严重狭窄者。

## 第六节 肿瘤标记和相关临床检验

### 1.肿瘤标记物(tumor marker, TM)

(1)定义: 是存在于肿瘤细胞内或细胞膜表面物质, 由肿瘤细胞表达分泌入血液、其他体液及组织中或由机体对肿瘤发生免疫反应而产生并进入体液或组织中的物质;

(2)临床意义: ①诊断; ②肿瘤高危人群的筛选; ③肿瘤发展程度的判断; ④判断疗效; ⑤预后; ⑥提示复发;

(3)理想的 TM: 敏感性高、特异性强、与肿瘤恶性程度相关、半衰期短有效治疗后很快下降、并易于检测(血液中);

(4)同一种肿瘤可能有不止一个标记物, 同一种标记物可能会在不同的肿瘤中出现。

#### 一、肿瘤标记的分类

蛋白质类	<p>1.甲胎蛋白(AFP): 原发性肝细胞肝癌(最灵敏、最特异)、卵巢内胚窦癌、鉴别绒癌与妊娠。</p> <p>2.癌胚抗原(CEA): 非器官特异性, 肿瘤中晚期才显著升高, 常位于管腔脏器。</p> <p>3.前列腺特异性抗原(PSA)</p> <p>(1)反映前列腺发生病理变化: 肿瘤, 炎症, 增生;</p> <p>(2)诊断前列腺癌: ①PSA与前列腺体积比值; ②游离PSA与总PSA比值;</p> <p>(3)前列腺癌骨转移患者含量异常升高。</p> <p>4.<math>\beta_2</math>微球蛋白(<math>\beta_2</math>-MG): ①白血病、HL、MM; ②鉴别良恶性口腔肿瘤; ③脑膜性白血病; ④肺癌、乳腺癌、消化道癌、子宫颈癌等。</p> <p>5.细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1): ①NSCLC、膀胱癌; ②鉴别乳腺癌和乳腺良性疾病。</p> <p>6.铁蛋白(SF): ①原发性肝癌、血液疾病、恶性淋巴瘤; ②转移性肿瘤。</p> <p>7.本周蛋白(B-J蛋白)/凝溶蛋白: MM。</p> <p>8.人附睾上皮分泌蛋白4(HE4): 卵巢癌。</p>
糖类抗原	<p>1.CA125: 卵巢上皮癌、其他妇科恶性肿瘤、胃肠道恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌等。</p> <p>2.CA50: 胰腺癌、胆管癌等。</p> <p>3.CA199: ①胰腺癌、胆管癌、结肠癌、胃癌等; ②鉴别胰腺癌和胰腺炎。</p>



原	<p>4.CA724: 胃癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、NSCLC 等。</p> <p>5.CA153: 乳腺癌 (肝转移、骨转移)、其他多种腺癌。</p> <p>6.鳞状上皮癌抗原 (SCC): 宫颈癌、肺鳞癌 (首选)、食管鳞癌、阴茎鳞癌、喉/咽/舌/软腭的被覆上皮癌。</p>
酶类	<p>1.神经元特异性烯醇化酶 (NSE): SCLC、神经母细胞瘤。</p> <p>2.岩藻糖苷酶 (AFU): 原发性肝癌。</p> <p>3.谷胱甘肽转移酶 (GST): 消化系统恶性肿瘤。</p> <p>4.胰弹性蛋白酶 (HPE): 急性胰腺炎、胰头癌。</p> <p>5.鸟氨酸脱羧酶 (ODC): 大肠癌。</p> <p>6.甘氨酸脯氨酸二肽氨肽酶 (GPDA): (AFP 阴性) 肝癌、鉴别胃癌和良性胃病。</p> <p>7.碱性磷酸酶 (AKP)</p> <p>(1)肝型: 原发型肝癌、转移型肝癌;</p> <p>(2)骨型: 骨的原发性肿瘤、转移性肿瘤 (成骨性), 甲状旁腺腺瘤;</p> <p>(3)胎盘 (晚期) 型: 妊娠末期、重症晚期、某些肿瘤。</p> <p>8.γ-谷氨酰转肽酶 (γ-GT): 原发性/转移性肝肿瘤、胰腺癌、胆道肿瘤。</p> <p>9.乳酸脱氢酶 (LDH)</p> <p>(1)鉴别原发性/转移性卵巢癌: 原发性 LDH<sub>1</sub>、LDH<sub>2</sub> 升高, 转移性不升高;</p> <p>(2)肝癌、胃癌: LDH<sub>5</sub> 升高;</p> <p>(3)白血病: LDH<sub>3</sub> 升高。</p> <p>10.酸性磷酸酶 (ACP): ACP、TACP、PAP (前列腺器官特异)。</p>
激素类	<p>1.儿茶酚胺类</p> <p>(1)3-甲氧基肾上腺素: 分泌型嗜铬细胞瘤;</p> <p>(2)香草扁桃酸 (VMA): 嗜铬细胞瘤 (首选);</p> <p>(3)高香草酸 (HVA): 神经母细胞瘤、儿童交感神经肿瘤。</p> <p>2.绒毛膜促性腺激素 (HCG): 葡萄胎、绒癌、卵巢癌、睾丸胚胎性癌、宫外孕。</p> <p>3.胃泌素前体释放肽 (ProGRP): SCLC。</p> <p>4.降钙素 (CT): 甲状腺髓样癌、肺癌、乳腺癌、胃肠道癌、嗜铬细胞瘤等。</p>
病毒类	<p>1.EB 病毒: 鼻咽癌 (VCA-IgA 抗体)、Burkitt 淋巴瘤。</p> <p>2.单纯疱疹 2 型病毒: 宫颈癌。</p> <p>3.乙型肝炎病毒: 肝癌。</p>
多胺类	

## 二、肿瘤标记的检测

- 血清学水平: ①酶免疫技术; ②发光免疫技术; ③免疫荧光技术; ④放射免疫技术。
- 组织学水平: ①免疫组化法; ②原位分子杂交。
- 细胞学水平: 流式细胞术 (FCM)。
- 分子学水平: ①聚合酶链反应 (PCR); ②生物芯片技术。

## 三、肿瘤相关临床检验

- 隐血试验: ①消化道恶性肿瘤的筛选; ②鉴别良性和恶性病变。
- 红细胞沉降率 (血沉)。
- 骨髓细胞学检查: ①诊断血液病; ②区分急性/慢性病程。
- 细胞因子测定: IL-2、TNF。
- 干扰素 (IFN) 测定。



6.自然杀伤(NK)细胞活性测定。

## 第七章 肿瘤外科治疗

### 第一节 概述

#### 一、肿瘤外科的概念

- 1.肿瘤外科的定义：是外科学的独立分支，专门处理实体肿瘤和其他恶性肿瘤。
- 2.肿瘤外科的重要性
  - (1)约 60%的肿瘤主要通过外科手术进行治疗；
  - (2)约 90%的肿瘤通过外科手术进行诊断和分期。

#### 二、肿瘤外科的历史

##### 1.肿瘤外科理论体系的发展

- (1)1543 年，Andreas Vesalius：首次提出恶性肿瘤是设计淋巴系统的疾病；
- (2)1890 年，Halsted：en bloc 原则（不切割、不暴露、完整切除癌瘤）；
- (3)1906 年，Crile：颈淋巴整块切除手术；
- (4)1908 年，Miles：经腹、会阴直肠癌切除术。

##### 2.肿瘤外科的理念转变

- (1)肿瘤外科的生物学概念：目前肿瘤的外科治疗已从单纯解剖学模式逐步转为与生物学相结合的模式；手术不单要去除肿瘤，还要重视综合治疗，注意保护机体的免疫功能，以达到满意的治疗效果；
- (2)理念转变：①局部观→全身观；②单纯手术→综合治疗；③巨创→微创；④生存时间→生存时间+生活质量。

#### 三、肿瘤外科治疗的优缺点

##### 1.优点

- (1)手术切除肿瘤不受生物学特性的限制；
- (2)外科手术无潜在的致癌危险；
- (3)外科能治疗很大一部分没有扩散的癌肿；
- (4)外科治疗能提供疾病程度最准确的证据，即病理分期，及确定肿瘤生长的组织学特征。

##### 2.不足

- (1)无特异性，正常组织和肿瘤同样受到破坏，有一定后遗症和功能障碍；
- (2)有一定的危险性；
- (3)重要结构限制了外科切除的彻底性；
- (4)外科对扩散超过局部或区域的肿瘤是无法治愈的。

### 第二节 肿瘤外科治疗的种类

#### 一、预防性手术(preventive surgery)

- 1.目的：切除可能恶变的病灶，防止肿瘤发生。

#### 二、诊断性手术(diagnostic surgery)

- 1.定义：指对经各种辅助检查不能明确诊断的患者进行的手术。

## 2. 分类

- (1) 探查术：开放手术、腔镜；
- (2) 活检术：细针穿刺、空心针活检、咬取活检、切取活检、切除活检、B 超/CT 介导下穿刺活检等。

## 三、根治性手术(radical surgery)

1. 切除范围：完整切除原发灶及受累组织、区域淋巴结，无肉眼和镜下癌残留（R<sub>0</sub>）。
2. 原发灶切除
  - (1) 切除范围：局部广泛切除、病理切缘阴性；
  - (2) 适用范围：交界性肿瘤、原位癌或部分较局限的恶性肿瘤。
3. 联合脏器切除
  - (1) 切除范围：周围脏器合并切除，手术切除的范围包括肿瘤累及的范围；
  - (2) 特点：根据不同肿瘤的生物学特性决定，经典的肿瘤外科根治术均属于这类。
4. 区域性淋巴结清扫
  - (1) 根据组织来源不同
    - ① 上皮性肿瘤：淋巴结转移率高，手术应同时处理淋巴结；
    - ② 间叶来源的恶性肿瘤：以血道转移为主，但滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤等亦有淋巴结转移可能，故应考虑同时淋巴结清扫；
  - (2) 手术时机
    - ① 根治性手术对区域淋巴结应连同原发肿块作整块切除或分段一期切除；
    - ② 部分情况下可分期手术；
  - (3) 目的
    - ① 避免淋巴结转移癌残留而提高疗效；
    - ② 提供病理分期信息及预后指标，指导进一步治疗；
  - (4) 指征：临床已有明确转移的淋巴结，除对放疗敏感的肿瘤外，一般均要作手术清除；
5. 保全器官和功能的根治性手术
  - (1) 定义：在根治肿瘤的同时，尽量保存机体器官和功能，是提高患者生存质量的需要；
  - (2) 前提：综合治疗的保障；
  - (3) 举例：乳腺癌保乳手术和前哨淋巴结活检术、保肛手术、保留性神经的前列腺癌根治术、不规则肝切除、保肢手术、肺叶或肺段切除术、肾部分切除术等。
6. 根治性手术术前评估：① 分期；② 手术情况的判断；③ 综合治疗的设计；④ 病人的需要。

## 四、姑息性手术(palliative surgery)

1. 特点：原发灶或转移灶的切除达不到根治性的目的。
2. 手术目的：防止肿瘤危害生命及其对机体功能的影响，减轻病人的痛苦，缓解症状，延长生存期。
3. 方法：姑息性切除肿瘤，或用一些简单的手术防止和解除一些可能发生的症状。
4. 适应证
  - (1) 强调外科的安全性，不增加患者的新痛苦；
  - (2) 解除患者的不利于生活质量的症状；
  - (3) 达到延长生存率的目的。
5. 姑息性外科：含义更广泛，还包括冷冻外科、动脉插管/置泵化疗、动脉结扎或栓塞等，有效后可行根治性手术切除。

### 五、减瘤性手术(cytoreductive surgery)

- 1.定义: 对于部分晚期肿瘤, 当减少体内癌负荷后, 有利于提高放疗、化疗、内分泌治疗等其他方法的疗效、改善预后, 可行原发灶、部分转移灶切除。
- 2.内分泌腺体切除术: 通过对内分泌依赖性肿瘤切除内分泌腺体, 使肿瘤得到退缩缓解或减少肿瘤的复发。如乳腺癌(卵巢切除)、前列腺癌(睾丸切除)等。

### 六、修复与重建(repair and reconstruction)手术

- 1.定义: 指手术切除肿瘤后恢复器官的功能和外形。
- 2.注意: 不能为了重建而缩小根治性手术范围。

### 七、其他外科手段

- 1.肿瘤外科急症处理: 出血、气急、消化道穿孔、肠梗阻、继发感染、其他(瘫痪、昏迷等)。
- 2.微创外科: 腔镜辅助肿瘤根治术、腔镜下肿瘤根治手术。
- 3.冷冻外科、激光外科等。

## 第三节 肿瘤外科的原则

### 一、良性肿瘤的外科治疗原则

- 1.原则: 完整切除, 明确病理性质。
- 2.注意: ①切除范围包括肿瘤包膜及少许周围组织; ②考虑功能保留; ③病灶必须送病检。

### 二、恶性肿瘤的外科治疗原则

- 1.与病理结合, 明确诊断(病理诊断和分期)
- 2.严格无瘤原则, 防止医源性播散(最重要的原则)

(1)定义: 在恶性肿瘤的诊断和治疗过程中, 由于医务人员处理不当引起肿瘤的扩散;

(2)原因

- ①体格检查时的医源性扩散: 过重的挤压与按摩, 多人次的反复检查等;
- ②诊断方法不当引起肿瘤扩散: 深部肿瘤吸取或切取活检、运用实心扩张器扩张子宫颈和刮宫、注射造影剂或其他溶液作肿瘤诊断等;
- ③手术操作不当引起肿瘤扩散: 局部浸润麻醉下行恶性肿瘤切除、切口不当, 暴露不佳, 挤压肿瘤、手术操作中的肿瘤细胞种植性扩散等;

(3)防治

术 前	1.体检时应动作轻柔, 避免多人、多次反复检查。
	2.正确选择活检病例, 对某些肿瘤宜少作活检。
	3.改进活检方式: 用电刀活检, 对较小的肿瘤用切除活检代替切取活检, 正确处理活检切口, 尽量用细针活检代替粗针活检等。
	4.除抗癌药物外, 避免向瘤体内注射任何液体,
	5.避免应用免疫抑制药物。
	6.术前准备充分, 提高应激能力。
	7.加强术前的综合治疗。
术 中	1.选择合适的切口, 充分暴露肿瘤。
	2.注意正确的探查次序(由远至近)。
	3.正确处理肿瘤溃疡面, 隔离肿瘤。
	4.不接触的隔离技术(no-touch isolation technique)。

	5.不切割原则和整块切除的根治原则(en bloc)。 6.及时、经常更换器械、敷料与手套。 7.先结扎肿瘤的静脉和动脉，再分离肿瘤周围组织。 8.尽量锐性分离，少用钝性分离。 9.冲洗手术切口，减少肿瘤种植。
术后	1.避免应激。 2.辅助化疗。 3.随访。

### 3.全面考虑，选择合理的术式

- (1)必须根据肿瘤生物学特性选择术式；
- (2)足够的切除范围，遵循“两个最大”原则：最大限度切除肿瘤，最大限度保留正常组织；
- (3)根据患者年龄、全身状况和伴随疾病选择术式。

### 4.合理制订综合治疗方案的原则

- (1)根据肿瘤的病理类型、分期及全身情况制定；
- (2)多学科协作(MDT)、个体化、合理化；
- (3)外科与其他治疗方法的综合应用：全身治疗、放射治疗、其他局部治疗等。

### 5.循证医学和术后随访原则

#### (1)随访的意义

- ①完成肿瘤术后的综合治疗（如放疗和化疗），并修正、完善治疗方案；
- ②早期发现肿瘤有无复发或转移性病灶，并及时处理；
- ③早期发现其他原发肿瘤（同种器官或异种器官），以便积极治疗；
- ④对高危人群（尤其是患者的家属）进行必要的防癌宣教；

#### (2)随访的时间要求

- ①最初 2 年内 3m 一次，以后 6m 一次；
- ②出现特殊临床症状时应随时复查；
- ③肿瘤病人治疗后的随访应当是终身的。

## 第八章 肿瘤的放疗

### 第一节 放射治疗的概念

- 1.放射学(radiology)：使用放射线对疾病进行诊断和治疗，包括放射诊断学(diagnostic radiology)和放射治疗学(therapeutic radiology)。
- 2.放射治疗(Radiation Therapy, RT)：指利用电离射线来治疗疾病，主要用于各类恶性肿瘤。

### 第二节 放射物理学

#### 一、放射线的种类

- 1.按来源分：①放射性同位素；②加速器产生的射线；
- 2.按线性能量传递(linear energy transfer, LET)：单位轨迹上能量传递的水平
  - (1)低 LET 射线 ( $<10\text{keV}/\mu\text{m}$ ) /光子射线：千伏 X 射线、来自  $^{60}\text{Co}$  的  $\gamma$  射线、来自直线加速器的高能 X 射线、电子线、质子射线；
  - (2)高 LET 射线 ( $\geq 10\text{keV}/\mu\text{m}$ ) /粒子射线：中子射线、负  $\pi$  介子、 $\alpha$  粒子、其他重粒子等。

## 二、放疗常用的治疗方式

1. 远距离放疗/外照射：指放射源位于体外，离开人体一定的距离对病灶进行照射，是最常用的方式

(1) 千伏 (KV) X 线治疗机：最高剂量在皮肤表面，只适用于浅表肿瘤；

(2) 直线加速器

① 高能 X 线：最高剂量在皮肤表面下一定深度，适用于体腔深部肿瘤；

② 电子线：最高剂量在皮肤上，在组织中达到一定深度后剂量迅速降低，适用于偏体腔一侧病灶或表浅病灶；

(3) 质子和重粒子放疗系统：进入人体后最初阶段能量释放不明显，到达一定深度后剂量骤然大量释放，形成 **Bragg 峰**，后剂量又迅速降低，适用于体腔深部肿瘤。

2. 近距离放疗/内照射：指把放射源放置于肿瘤病灶附近

(1) 组织间插植；

(2) 把放射源置于病灶表面或贴在病灶上。

## 三、放疗辅助设备

1. 肿瘤影像学诊断的设备：CT、MRI、PET 等。

2. 治疗计划系统 (TPS)

(1) 利用数学模型，计算剂量分布的计算机系统；

(2) 帮助比较、确定合理的放疗计划；

(3) 逆向计划系统可以按照给定条件优化放疗计划。

3. 模拟机 (simulator)：是一种能够模拟放疗机的 X 线透视设备

(1) 用于观察肿瘤和正常脏器的立体形态和解剖位置、设计放疗计划；

(2) 用于验证由 TPS 设计的放疗计划是否正确。

## 四、放疗的剂量学概念

1. 能量吸收

(1) 定义：指放射性在通过任何物质时，与其原子相互作用过程中，能量逐渐减弱，所丧失的能力被所通过的物质吸收；

(2) 低 LET 射线：光电吸收、康普顿吸收（最重要）、电子对效应；

(3) 物质吸收射线的能力：主要取决于物质密度，即原子序数。

2. 吸收剂量单位：Gy (Gray),  $1\text{Gy}=1\text{J/kg}$ 。

3. 临床剂量学的原则

(1) 照射的肿瘤剂量准确；

(2) 剂量分布均匀，或有目的地不均匀；

(3) 肿瘤区尽量高剂量照射，正常组织剂量尽量降低；

(4) 保护重要脏器，如脊髓、脑干等。

4. 照射靶区

	定义	包括
大体肿瘤区 (GTV)	临床和辅助检查可见的肿瘤范围	原发灶+转移的淋巴结
临床靶区 (CTV)	GTV+潜在的亚临床病灶	原发病灶+淋巴结引流区
内在靶区 (ITV)	CTV+适当的边界	病灶在放疗期间的移动
计划靶区 (PTV)	CTV/ITV+每天摆位的误差	每天摆位误差

## 五、临床放疗中对放射线的选择



### 1. 放射线进入人体后剂量减弱的原因

- (1) 射线在空间到达的距离越远, 剂量越小, 剂量减小的比率与距离的平方成反比;
- (2) 人体组织对剂量的吸收。

### 2. 不同部位肿瘤的放射线选择

- (1) 浅表肿瘤: 千伏 X 线、低能电子线;
- (2) 头颈部肿瘤浅表淋巴结转移: 千伏 X 线、低能电子线、与其他射线混合使用;
- (3) 体腔深部肿瘤: 高能 X 线、多野照射技术。

## 第三节 放射生物学

1. 电离现象: 是入射的放射线在物质内所产生的的二级电子引起的电离或激活时消耗能量的过程, 此过程的强度决定了生物效应的强度

- (1) 低 LET 射线: 能量传递少, 生物效应小;
- (2) 高 LET 射线: 能量传递水平高, 生物效应大。

### 2. 相对生物效应(relative biology effect, RBE)

- (1) 定义: 指达到同样生物效应时标准射线和某种射线的比值;
- (2) 用途: 用以评价某种放射线对生物体产生的生物效应的强弱;
- (3) 影响因素: 组织类型、射线能量、LET 值的高低等。

### 一、细胞水平的放射生物效应

1. 辐射作用的时相: 物理过程 (能量吸收)、化学过程 (自由基)、生物过程 (细胞死亡)。

### 2. 放射线的效应

- (1) 直接效应: 入射的放射线或其产生的次级电子可直接击中细胞核中的 DNA, 产生 DNA 的单链或双链断裂, 是高 LET 射线的主要作用方式;
- (2) 间接效应: 水分子受放射线作用后发生特殊的电离产生自由基, 自由基和有毒的化学成分产生了对 DNA 的破坏作用, 是低 LET 射线的主要作用方式。

### 3. 细胞损伤

#### (1) 类型

- ① 亚致死性损伤(sublethal damage, SLD): DNA 单链断裂后, 细胞能修复放射损伤, 即以另一条链为模板进行修复, 细胞得以生存;
- ② 致死性损伤: DNA 双链断裂, 细胞已无能力修复放射损伤; 也可由 SLD 发展而来;

#### (2) 转归

- ① 细胞间期死亡: 对射线高度敏感的正常细胞或肿瘤细胞在受到一次大剂量照射后, 细胞即刻死亡, 主要表现为细胞凋亡;
- ② 分裂死亡/流产分裂: 由于 DNA 双链断裂, 细胞在分裂过程中 DNA 无法复制, 以致细胞在试图分裂时失败, 最终细胞死亡;
- ③ 产生巨核的“怪细胞”: 多见于肿瘤细胞, 受到放射损伤失去无限增殖能力, 但尚可增殖一次或数次, 数倍的 DNA 堆积在一个细胞内, 形成巨核的“怪细胞”, 最终死亡;
- ④ 形态完整的细胞: 细胞 DNA 受到双链断裂的损伤, 但不进入分裂周期, 仍保持细胞的完整性, 多数情况下仍保留该细胞原有的生理功能, 在形态学上并不显示出损伤, 仍表现为一个存活的细胞, 可在尝试进行分裂时出现分裂死亡;
- ⑤ 修复损伤: 受到 SLD 的细胞保持原有的形态和功能, 修复了放射性损伤, 并可出现加速再增殖。

## 二、组织水平的放射生物效应

1.放射敏感性和细胞周期：①G<sub>2</sub>、M 期敏感；②G<sub>0</sub>、S、G<sub>1</sub> 期相对不敏感。

2.放射损伤出现的时间

(1)早期反应组织：细胞增殖很快的组织的放射损伤出现在放射线照射后不久，在放射的疗程中就发生，肿瘤细胞的反应类似于早期反应组织；

(2)晚期反应组织：细胞增殖比较慢，或已经丧失了增殖能力的细胞组成的组织，它们的放射损伤出现在放疗结束后的很长时间。

3.放射后组织和肿瘤的反应：4R

(1)修复(repair)：正常组织修复能力高于肿瘤；

(2)细胞周期再分布(redistribution)：G<sub>2</sub>、M 期细胞所占的比例先降低后上升；

(3)再充氧(reoxygenation)：肿瘤缩小，血供改善，乏氧细胞变为富氧细胞，敏感性提高；

(4)再增殖(repopulation)：肿瘤组织增殖速度快于放疗前，可用加速超分割/加用化疗克服。

## 三、生物等效剂量(biological equivalent dose, BED)

1.用途：用于比较不同的放射分割剂量、总剂量和总疗程时间产生的放射生物效应。

2.模式（线性平方模式）： $BED = D(1 + d/\alpha/\beta)$ ，D 为总剂量，d 为分次剂量， $\alpha$  为剂量效应曲线的曲线部分参数， $\beta$  为剂量效应曲线的线性部分参数。

3.前提：假定正常组织/肿瘤组织在分割照射的间隔时间内放射损伤的修复是完全的，并且在分割放疗期间的细胞增殖速度是相等的。

## 四、放射线治疗肿瘤的基本原理

1.放疗的原理：肿瘤和正常组织在增殖和修复能力上的差异。

2.放射敏感性

(1)定义：肿瘤的放射敏感性指肿瘤对放射线照射后的反应，包括肿瘤受到照射后的退缩速度和程度；正常组织的放射敏感性指放射后组织损伤的严重程度以及与剂量的关系；

(2)影响因素

①构成组织的细胞对放射固有的放射敏感性，包括细胞的分化程度；

②修复放射性损伤的能力：一般增殖慢或已失去增殖能力的细胞修复能力强；

③增殖的能力：增殖快的组织放射敏感性高，加速再增殖也明显；

(3)分类

①高度敏感 (<50Gy)：精原细胞瘤、白血病、恶性淋巴瘤；

②中度敏感 (60-70Gy)：腺癌、鳞癌、基底细胞癌、NSCLC；

③高度敏感 (>70Gy)：大部分脑瘤、肌肉和软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性黑色素瘤。

3.放射敏感≠放射能治愈。

## 第四节 临床放疗学

1.放疗的原则：最大限度地消灭肿瘤，最大限度地保护正常组织。

2.放疗的实施步骤：确定治疗原则和目的→治疗设计→定位→核准→执行。

### 一、根治性放疗

1.定义：是经过适当剂量的放疗后患者可以长期生存而无严重的治疗并发症，目的是根治肿瘤。

2.放疗为首选根治疗法

(1)头面部皮肤癌：即可控制病灶，又可保持美容；

(2)鼻咽癌

①早期：单纯放射治疗（外照射+腔内后装放疗）；

②局部晚期：放化疗综合治疗；

③原处转移：化疗为主，姑息性放疗为辅助治疗手段；

(3)扁桃体癌、口咽癌：可用加速超分割方法。

### 3.放疗为主要的治疗手段

口腔癌	<p>1.舌活动部癌</p> <p>(1)早期：外照射+间质插植放疗；</p> <p>(2)较晚期：术前放疗+手术治疗，或放化疗综合治疗。</p> <p>2.舌根部肿瘤：放疗为主，疗效相对较差。</p> <p>3.颊粘膜癌</p> <p>(1)未累及白后三角或齿龈：单纯放疗；</p> <p>(2)累及白后三角或齿龈：手术综合治疗，术前/术后放疗。</p>
喉癌	<p>1.原发肿瘤</p> <p>(1)早期：放疗为主（但声门下肿瘤效果较差）；</p> <p>(2)较晚期：诱导化疗→退缩好，根治性放疗；退缩差，手术治疗。</p> <p>2.淋巴结</p> <p>(1)声门区肿瘤：不做淋巴结预防性放疗；</p> <p>(2)声门上/声门下肿瘤：要行淋巴结预防性放疗；</p> <p>(3)淋巴结转移：颈淋巴结清除术。</p>
精原细胞瘤	<p>1.标准治疗：睾丸肿瘤切除加高位精索结扎术后淋巴引流区（腹主动脉旁和髂血管旁淋巴区）放疗。</p> <p>2.远处转移：全身化疗+局部放疗。</p>
乳腺癌	<p>1.I-II期：保乳手术+术后根治性放疗。</p> <p>2.III期：根治性手术+胸壁和淋巴引流区预防性照射（满足以下条件）：①原发肿瘤直径&gt;5cm；②皮肤或胸壁肿瘤浸润，多发性肿瘤；③手术标本中肿瘤距切缘&lt;2cm；④腋淋巴结转移数≥4个。</p>
HL、NHL	<p>1.HL</p> <p>(1)I-II期</p> <p>①预后良好病理：仅放疗，次全淋巴结照射；</p> <p>②预后不良病理：化疗+病灶区放疗；</p> <p>(2)III期以上：化疗+局部照射。</p> <p>2.NHL：化疗为主，辅以局部病灶放疗。</p>
宫颈癌	<p>1.I-II期：手术/放疗。</p> <p>2.较晚期：放疗，常用远距离和近距离相结合的放疗。</p>
食管癌	<p>1.颈段食管癌：放疗首选。</p> <p>2.手术不能切除的胸段食管癌：放疗/放化疗。</p>
肺癌	<p>1.SCLC：化疗、放疗为主。</p> <p>2.NSCLC：综合治疗</p> <p>(1)手术能切除：手术+术后放疗/化疗，或术前放疗+手术；</p> <p>(2)手术无法切除：放疗+化疗通不治疗。</p>

## 二、姑息性放疗

- 1.定义: 常用于晚期患者, 目的仅为缓解患者痛苦的姑息作用, 以改善患者的生存质量。
- 2.方法: 每次大剂量, 减少照射次数。
- 3.常见应用: 骨转移、颅内转移性肿瘤、肿瘤引起的正常组织的压迫和阻塞。

## 第五节 放疗的不良反应和并发症

### 一、局部反应

#### 1.急性反应: <3m

##### (1)举例

- ①皮肤: 皮肤红斑、色素沉着、干性脱皮、湿性脱皮, KV 级 X 线较严重。
- ②黏膜: 放射性黏膜炎, 充血、水肿、疼痛、溃疡、白膜反应、出血。
- ③肺: 放射性气管炎、放射性肺炎

##### (2)处理: 对症处理, 不遗留严重的后遗症。

#### 2.后期反应: >3m

##### (1)原因: 血管和组织间质损伤;

##### (2)举例

- ①龋齿: 头颈部肿瘤放射中, 涎腺的放射损伤使唾液分泌减少;
- ②放射性脑损伤: 可导致脑坏死, 产生中枢定位症状, 甚至昏迷、死亡;
- ③放射性脊髓损伤: 可造成截瘫;
- ④皮肤: 皮下组织纤维化、皮肤萎缩、皮肤毛细血管扩张等;
- ⑤其他: 放射性肺纤维化、喉水肿、食管狭窄;

##### (3)治疗: 预防为主, 一旦发生不容易恢复。

### 二、全身反应

- 1.常见全身反应: 恶心、呕吐、乏力、食欲下降等。
- 2.骨髓抑制: 大体积正常组织受照射后可出现。

## 第六节 放疗和其他疗法的综合治疗

### 一、放疗和手术的综合治疗

#### 1.术前放疗(Pre-operative RT)

##### (1)优点

- ①使原发肿瘤缩小, 减少粘连, 降低手术难度, 提高切除率, 包括无法切除→能够切除;
- ②杀灭亚临床病灶, 缩小手术范围;
- ③减轻病人的症状, 增加病人战胜疾病的信心;
- ④降低肿瘤细胞的活力, 从而减少肿瘤种植及医源性播散;

##### (2)缺点

- ①如放疗与手术间隔过长, 术后病理诊断的准确性可能受影响;
- ②肿瘤最初的侵犯范围在放疗后较难确定;
- ③可能影响分期的准确性;
- ④部分病人伤口的愈合延迟;
- ⑤增加了一定的费用;

##### (3)应用

- ①剂量一般是根治剂量的 2/3, 间隔 4 周手术;

②食管癌、肺癌、直肠癌及胰腺癌都可行术前放疗；

③有时可给予 1-2 次大剂量分割照射，1-2 周内手术。

## 2.术中放疗(Intra-operative RT)

(1)概念：是通过手术切除肿瘤，或暴露不能切除的肿瘤，尽可能避开正常组织和器官，对肿瘤或残存肿瘤、肿瘤床和淋巴引流区，进行一次大剂量直接外照射或近距离照射；也可在手术中留置施源管；

(2)应用：胰腺癌、肺癌、胃癌等。

## 3.术后放疗(Post-operative RT)

(1)目的：杀灭术后亚临床灶和残留的肿瘤细胞；

(2)优点：①部位明确；②术后肿瘤的负荷减轻；③肿瘤细胞的氧合较好；

(3)指征

①手术切缘阳性、有癌细胞残留；

②手术切缘距离肿瘤太近 ( $<0.5\text{cm}$ )；

③有淋巴结转移而手术不能清除干净，行淋巴引流区照射；

④对肿瘤行姑息性切除，局部有残留；

(4)时机：伤口愈合后开始，约术后 4-6 周；

(5)剂量：接近根治剂量；

(6)分类：常规术后放疗、选择性术后放疗。

## 二、放疗和化疗的综合治疗

1.放化疗综合治疗的目的：①提高肿瘤局控；②降低原处转移；③器官结构和功能的保存。

2.放化疗综合治疗的生物学基础：①空间联合作用；②化疗和放疗独立的肿瘤杀灭效应；③提高杀灭肿瘤的效应；④正常组织的保护作用；⑤阻止耐药肿瘤细胞亚群出现；⑥降低放疗剂量。

## 3.放化疗综合治疗的方法

序贯疗法	<p>1.定义：一种疗法全疗程治疗完成后，再给予另一种疗法全疗程治疗的模式。</p> <p>2.优缺点：避开了两种治疗方法毒副作用的叠加，但治疗强度小，肿瘤杀灭效应低。</p> <p>3.分类</p> <p>(1)新辅助化疗/诱导化疗(neoadjuvant/inductive CT)：全疗程化疗→全疗程放疗</p> <p>①优点：i.肿瘤血供完整，药物可以达到最大的肿瘤杀灭效应；ii.病人较易接受；</p> <p>②缺点：可能延误放疗的进行；</p> <p>③应用：i.进展期头颈部肿瘤、乳癌、肺癌等；ii.减少远处转移；</p> <p>(2)辅助化疗(adjuvant CT)：全疗程放疗→全疗程化疗</p> <p>①优点：可能降低远处转移而提高生存率；</p> <p>②缺点：病人的依从性和耐受性差；</p> <p>③应用：i.有高度远处转移可能的肿瘤；ii.晚期肿瘤；iii.初治疗效不理想的肿瘤。</p>
同步治疗	<p>1.定义：化疗当天同步应用放疗称为同步治疗/同期放化疗(concomitant CT)。</p> <p>2.分类</p> <p>(1)间隙性同步治疗：放疗疗程分段进行；</p> <p>(2)持续性同步治疗：放疗疗程持续进行。</p> <p>3.优点：同期放化疗的疗效较好。</p> <p>4.缺点：急性反应明显高于其它放化疗综合治疗方式。</p>
交替	<p>1.定义：将根治性放疗疗程分成数段，在每段间隔和（或）放疗前穿插化疗，称为化放交替治疗。</p>



治 疗	2.优点：降低了治疗毒副作用。
--------	-----------------

## 第七节 放疗的进展

### 一、提高放射治疗疗效的途径

1.物理途径：①高 LET 射线；②3DCRT、IMRT；③立体定向照射。

2.生物途径

(1)非常规剂量分割：常规分割为 1 次/日，1.8-2.0Gy/次，一周 5 次

①超分割放疗(hyperfractionated RT)

i.方案：2 次/日，1.1-1.5Gy/次，两次间隔 6 小时；与常规放射相比，总剂量增加，总疗程相似；

ii.机制：抑制亚致死性损伤的修复、细胞周期同步化、氧效应；

iii.优缺点：局部控制率增加；急性反应增加，后期反应与常规放射相似；

iv.应用：晚期头颈部肿瘤、脑肿瘤等；

②加速超分割放疗(accelerated RT)

i.方案：2 次/日或两次以上的照射；与常规放射相比，每次剂量相似或稍低，总剂量相似或稍低，总疗程明显缩短；

ii.机制：肿瘤细胞在放射的疗程中存在加速再增殖，缩短疗程可以减少再增殖，从而提高疗效；

iii.优缺点：提高局部控制率，部分提高生存率；急性反应明显增加；

iv.应用：鼻咽癌、食管癌等；

(2)放射增敏剂及放射防护剂；

(3)综合治疗。

### 二、放疗新技术

1.三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)

(1)特点：依据肿瘤的形状进行放射治疗；

(2)优点：①肿瘤周围正常组织受到最少的照射；②提高肿瘤的照射剂量；③提高肿瘤的局部控制率，提高生存率；④并降低正常组织的并发症；⑤提高生存质量。

2.束流调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)

(1)特点：在适形治疗的基础上，通过不同的剂量强度，即对某些区域实行非均匀照射，来给肿瘤很高的剂量；

(2)优点：①更有效地保护周围正常组织，降低并发症；②具有更好的靶区适形性，提高肿瘤的疗效。

3.图像引导的放疗(imaging guided radiation therapy, IGRT)、剂量引导的放疗(dose guided radiation therapy, DGRT)、自适应放疗(adaptive radiation therapy)：避免放疗过程中由于患者体位或肿瘤退缩等原因导致原先的放疗计划出现偏差的现象。

4.立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)和立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)

(1)技术：① $\gamma$  射线立体定向放射技术/伽马刀/ $\gamma$  刀；②X 线立体定向放射技术/X 刀；

(2)机制：许多射线束聚焦在同一点，产生极大的放射剂量，用以治疗体积较小的肿瘤；

(3)SRS 适应证：颅内肿瘤，如 AVM、小的 (<3cm) 的良性肿瘤、脑转移灶等；

(4)SRT 适应证：外照射后残留肿瘤，如鼻咽癌、肺癌、胰腺癌、腹腔/盆腔转移肿瘤等。

5. 质子放疗(proton therapy): 适用于: 不适合手术治疗的颅底肿瘤、软骨肉瘤、眼部肿瘤、中枢神经系统肿瘤等。

6. 重粒子放疗: 碳离子射线

(1) 放射生物学特征:

① 碳离子 Bragg 峰处射线的相对生物学效应 RBE 值大, 杀灭肿瘤效应更强;

② 杀灭细胞不依赖于氧的存在, 对乏氧细胞杀灭作用强;

③ 细胞周期各时相对碳离子射线的敏感性相差很小;

(2) 应用: 前列腺癌、周围型肺癌、原发性肝癌等。

7. 分子靶向治疗和放疗综合治疗: ① 抗 EGFR 的单克隆抗体; ② 抗 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI); ③ 抗 VEGF 药物; ④ 多靶点药物。

## 第九章 肿瘤的化疗

### 第一节 肿瘤细胞增殖动力学与细胞毒药物

#### 一、细胞周期

1. 细胞周期时间(cell cycle time)的定义: 指细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束所需要的时间。

2. 细胞周期时相: G<sub>1</sub> 期 (DNA 合成前期)、S 期 (DNA 合成期)、G<sub>2</sub> 期 (DNA 合成后期)、M 期 (有丝分裂期)。

3. G<sub>0</sub> 期: 有些细胞由于缺乏营养或机体免疫抑制的影响, G<sub>1</sub> 期延长, 暂时处于非增殖的静止状态

(1) G<sub>0</sub> 期细胞仍有细胞代谢及分化功能;

(2) 对通常启动 DNA 合成的刺激信号无反应;

(3) 作为储备细胞, 在一定条件下可重新进入增殖状态。

#### 二、细胞周期与化疗药物

##### 1. 细胞周期特异性药物

(1) 定义: 只作用于细胞周期的某一时相, 这类药物对 G<sub>0</sub> 期细胞无效;

(2) 举例: ① 仅作用于 S 期细胞抑制 DNA 合成: 氟尿嘧啶; ② 仅作用于 M 期细胞抑制有丝分裂: 长春花碱;

(3) 作用特点: 只对细胞群中的一部分细胞有作用, 持续给药维持有效的血药浓度可提高疗效。

##### 2. 细胞周期非特异性药物

(1) 定义: 对细胞周期的各个时相, 包括 G<sub>0</sub> 期细胞都有效;

(2) 举例: 直接破坏 DNA 的烷化剂;

(3) 作用特点: 对肿瘤细胞杀伤作用在一定范围内与剂量呈正相关, 大剂量间断给药优于小剂量连续给药。

3. 联合化疗的理论基础: 肿瘤细胞的增殖并不同步, 细胞群中的细胞处于细胞周期的不同时期, 而作用于各时期的有效药物不同。

#### 三、肿瘤的生长规律和增殖参数

##### 1. 表示肿瘤增殖状态的参数

(1) 增殖比例: 指处于增殖周期的肿瘤细胞在所有肿瘤细胞中所占的比例, 可用 <sup>3</sup>H 标记的

胸腺嘧啶核苷测定的标记指数(labeling index)表示;

(2)倍增时间:指细胞总数或肿瘤体积增加一倍所需的时间,可用 Gompertzian 曲线表示。

## 2. 肿瘤的生长规律

(1)生长规律:早期呈指数生长,后生长趋于缓慢;

(2)原因:①肿瘤体积增大后引起缺氧和血供不足;②营养和生长激素供应减少;③毒性代谢产物堆积;④细胞与细胞间信息传递抑制。

3.辅助化疗的部分理论依据:通过手术或放疗减瘤,残留细胞的增殖比例会明显提高,原来处于  $G_0$  期的细胞重新进入增殖周期。此时若给予有效的化疗,应该可以获得更好的疗效。

## 四、抗癌药物作用规律

1. “一级动力学”杀灭规律:一定剂量的药物杀灭一定比率的肿瘤细胞,而不是相同数目的细胞,故需多疗程的化疗才能杀灭所有肿瘤细胞。

2.当临床上达完全缓解时,即肿瘤细胞数 $<10^9$ 时,并不等于治愈。对于有可能治愈的肿瘤,在临床达完全缓解后还需巩固 2 疗程化疗,以杀灭处于亚临床状态的残留肿瘤细胞。

## 第二节 抗肿瘤药物的药代动力学

### 一、吸收

1.首过效应:药物由肠道吸收后进入门静脉,然后首次通过肝脏的过程称为首过效应。

2.生物利用度:指相对于静脉给药而言药物被吸收入血的相对量或吸收程度,临床上用来反映药物吸收的程度;可用口服给药曲线下面积(AUC)与静脉给药 AUC 的比值表示;吸收不良或首过代谢增强均可降低药物的生物利用度。

### 二、分布

#### 1.抗肿瘤药物分布特征

(1)在组织中分布广泛,但对肿瘤细胞选择性分布较差;

(2)抗癌药全身给药时胸/腹膜腔内药物分布很少,可经胸/腹腔穿刺后腔内局部给药。

#### 2.举例

(1)博莱霉素:易被肽酶水解,肺、皮肤、鳞癌细胞中肽酶活力很低,使这些组织中药物相对浓度高;

(2)亚硝酸类:脂溶性强能透过血脑屏障,可用于治疗肿瘤脑转移或脑膜转移。

3.新药物载体:①被动靶向性:脂质体包裹的细胞毒药物;②主动靶向性:抗体药物偶联物。

### 三、代谢

#### 1.抗癌药物可在肝脏经肝微粒体酶代谢而解毒或活化为活性物质

(1)CTX(无活性)→磷酸氮芥(有活性);

(2)卡培他滨原药(无活性)→5-FU(有活性);且 TP(代谢酶之一)在某些肿瘤组织中的活性明显高于正常组织,因此 5-FU 的浓度在肿瘤细胞中选择性地增高。

#### 2.主要酶系统:细胞色素 P450 酶(CYP),且多与 CYP3A 有关。

#### 3.在多种药物联合应用的过程中可能产生酶诱导或酶抑制作用

(1)甾体类激素/苯巴比妥/CTX/异环磷酰胺:诱导 CYP3A→长春新碱、足叶乙甙清除率↑;

(2)酮康唑/伊曲康唑/红霉素:抑制 CYP3A4→长春新碱、足叶乙甙清除率↓。

### 四、排泄

1. 经肝脏代谢后由胆汁排泄的药物: ADM、Act-D、长春花生物碱等。
2. 主要经肾脏排泄的药物: CTX、IFO、MTX、VP16 等
  - (1) MTX 的排泄: 与尿液的 PH 值有关, PH 呈碱性时排泄增加, 因此大剂量 MTX 化疗时应碱化尿液 (静滴碳酸氢钠)。

### 第三节 抗肿瘤细胞毒药物的分类

#### 一、传统分类法

1. 烷化剂: HN<sub>2</sub>、CTX、IFO、苯丁酸氮芥、美法仑、TSPA、BCNU、洛莫司汀、司莫司汀、福莫司汀等。
2. 抗代谢类药物: MTX、5-FU、卡倍他滨、Ara-C、双氟胞苷、6-TG、氟达拉滨等。
3. 抗癌抗生素: Act-D、MMC、ADM、EPI、THP-ADM、Mx、BLM 等。
4. 植物类药物: VLB、VCR、VDS、NVB、VP-16、VM<sub>26</sub>、OPT、CPT-11、TPT、紫杉醇、多西紫杉醇等。
5. 激素类: 泼尼松、地塞米松、己烯雌酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、丙睾酮、他莫昔芬、氨鲁米特、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、氟他胺等。
6. 杂类: DDP、CBP、L-OHP、PCB、L-ASP、DTIC、替莫唑胺等。

#### 二、细胞动力学分类法

1. 细胞周期特异性药物: 抗代谢类药物、有丝分裂抑制剂。
2. 细胞周期非特异性药物: 烷化剂、抗癌抗生素。

#### 三、作用机制分类法

1. 直接破坏 DNA 的结构或与 DNA 结合影响其功能: ① HN<sub>2</sub>、CTX 等烷化剂; ② BCNU、CCNU 等亚硝脲类药物; ③ MMC、BLM 等抗生素; ④ DDP 等金属化合物。
2. 影响核酸合成进而影响 DNA 合成: ① 叶酸拮抗剂 MTX; ② 嘌呤类拮抗剂 6-MP、6-TG; ③ 嘧啶类拮抗剂 5-FU、Ara-c、双氟胞苷。
3. 影响 RNA 转录: Act-D、ADM 等。
4. 影响蛋白质的合成: L-门冬酰胺酶等。
5. 影响微管蛋白: 长春花生物碱、紫杉醇等。
6. 拓扑异构酶抑制剂
  - (1) 喜树碱类药物: 为拓扑异构酶 I 抑制剂, 如羟基喜树碱、伊立替康等;
  - (2) 鬼臼毒素类药物: 作用于拓扑异构酶 II, 如 VP-16 等。

### 第四节 化疗的适应证和禁忌证

#### 一、化疗适应证

1. 对化疗敏感的全身性恶性肿瘤, 化疗为首选治疗, 且部分通过化疗可治愈, 如白血病。
2. 化疗是综合治疗的重要组成部分, 如恶性淋巴瘤、绒癌。
3. 在综合治疗中用化疗控制远处转移, 提高局部缓解率, 如肾母细胞瘤已部分可获治愈。
4. 辅助化疗, 如乳腺癌术后辅助化疗已明显提高生存率; 新辅助化疗已应用于多种实体瘤的治疗, 对缩小手术和放疗的范围, 早期控制远处转移都有好处。
5. 无手术和放疗指征的晚期肿瘤, 或术后、放疗后复发转移的病人。
6. 姑息性治疗, 如用化疗缓解上腔静脉综合征。

## 二、化疗禁忌证

1. 明显衰竭或恶病质。
2. 骨髓储备功能低下，治疗前白细胞 $\leq 3.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\leq 80 \times 10^9/L$ 者。淋巴造血系统肿瘤因骨髓侵犯导致外周血象低下者，部分可给予小剂量诱导化疗。
3. 心血管、肝肾功能损害者，禁用大剂量 MTX、DDP。肝功能明显障碍者，禁用 MTX 和 ADM。如临床上必须使用，则根据剂量调整原则作相应减量。器质性心脏病者禁用 ADM，肺功能明显减退者禁用 BLM。
4. 严重感染、高热、水电解质及酸碱平衡失调者。
5. 胃肠道梗阻者。

## 第五节 临床应用中化疗策略的选择

### 一、化疗目的

#### 1. 根治性化疗

- (1) 目的：完全杀灭肿瘤细胞，使患者获得治愈；
- (2) 治疗阶段
  - ① 第一阶段诱导缓解：达临床完全缓解；
  - ② 第二阶段巩固与强化：继续杀灭肿瘤细胞直达完全治愈；
- (3) 治疗要点：① 联合化疗；② 足够的剂量强度；③ 足够的疗程；
- (4) 巩固强化后给予免疫治疗可能有助于提高治愈率。

#### 2. 姑息性化疗

- (1) 目的：延长患者的生存期、减轻痛苦、缓解某些压迫和梗阻症状；
- (2) 化疗敏感肿瘤：部分能够延长生存期，但不能治愈，可适当给予积极的化疗；
- (3) 化疗不敏感肿瘤：部分获得短暂的缓解，生存期延长不明显，应以改善生活质量为主。

### 二、制定个体化化疗方案

1. 明确肿瘤的病理诊断和临床分期。
2. 评价患者的一般体力状况(performance status)。
3. 了解患者的骨髓储备功能、肝功能和心功能。
4. 了解患者是否有其他器质性疾病或未控制的疾病。

### 三、化疗方法

#### 1. 辅助化疗(adjuvant chemotherapy)

- (1) 定义：恶性肿瘤局部有效治疗（手术或放疗）后给予的化疗；
- (2) 目的：杀灭微小转移病灶；
- (3) 时限：应在术后一月内进行。

#### 2. 新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)

- (1) 定义：局限性肿瘤手术或放疗前所给予的化疗；
- (2) 目的
  - ① 通过化疗使局部肿瘤退缩，缩小手术或放疗的范围，减少手术或放疗的损伤；
  - ② 通过化疗清除或抑制可能存在的微小转移病灶；
- (3) 优点：肿瘤血供未被手术或放疗破坏；病人体力情况较好；早期使用化疗肿瘤细胞产生耐药性的机会少；从手术切除的肿瘤标本中还可了解化疗的敏感性；



(4)应用：乳腺癌、头颈部肿瘤等。

### 3.腔内化疗

(1)定义：指将抗癌药物直接注入胸/腹/心包等体腔、脊髓及膀胱腔内的治疗方法；

(2)目的：提高局部药物浓度，增强抗癌药物对肿瘤的杀灭；

(3)方法：①胸腔内化疗；②腹腔内化疗；③心包腔内化疗；④鞘内化疗（5-Fu、VCR 禁用于鞘内注射）；⑤膀胱内灌注化疗。

## 第六节 联合化疗

### 一、联合化疗的原则

#### 1.联合化疗的优点

(1)每种药物在人体允许的范围内可达最大细胞杀伤作用；

(2)肿瘤细胞具有异质性，联合不同的药物可使药物对肿瘤细胞具有更广泛的作用；

(3)联合化疗可防止或减慢耐药性的产生。

#### 2.联合化疗的原则

(1)组成联合化疗方案中的各个单药均应对该肿瘤具抗肿瘤活性，即单药对该肿瘤的疗效至少达到部分缓解，有几种药物可供选择时，应选择完全缓解率高的药物；

(2)联合应用不同作用机制的药物发挥协同作用。在同一系列药物中有几种药物疗效相等时，应根据毒性最小原则进行选择；

(3)所选药物的毒性反应在不同的器官、不同的时间，以免毒性相加；

(4)制订合适的给药剂量和方案，并在 2 个疗程间给予适当的间隔时间，允许最敏感的正常组织如骨髓功能得以恢复；

(5)对于联合方案中各种药物间的生化、分子和药代机制的相互作用有清楚的了解，以达到最大疗效。

### 二、剂量强度(dose intensity)

#### 1.定义

(1)剂量强度：指不论给药途径、给药方案如何，单位时间内所给药物的剂量，可以用  $\text{mg}/\text{m}^2$  /周表示；

(2)相对剂量强度：指实际给药剂量强度与一人为标准剂量强度之比。

2.影响因素：给药剂量、间隔时间等。

3.对于化疗可能治愈的肿瘤，应在毒性反应可以耐受的情况下尽量选择大剂量化疗。

### 三、剂量调整

1.一般原则：出现药物相关毒性时，首先应给予相应处理并等待毒性恢复到I度以下。

2.减量：第一次减量标准剂量的 25%，第二次可再减量 25%，通常最多减量两次

(1)血液学毒性：出现IV度中性粒细胞减少/III度中性粒细胞减少伴发热时，下疗程化疗需要减量，如除 BLM、L-ASP 外大部分具有骨髓毒性的药物；

(2)非血液学毒性：出现III度及以上时，与毒性相关的药物需要减量，如卡培他滨导致的手足综合症、紫杉醇导致的神经毒性等。

## 第七节 抗癌药物的耐药性

1.耐药性产生的机制：①细胞对抗癌药物摄取减少；②药物活化酶的量或活性减低；③药物

去活酶含量或活性增加；④药物作用靶向酶的含量增高或与药物的亲和力改变；⑤DNA 修复增加；⑥代谢替代途径的建立；⑦细胞对药物的排出增加。

## 2. 多药耐药(multidrug resistance, MDR)

(1)定义：指肿瘤细胞对一种抗癌药物产生耐药性后同时对不同类型的抗癌药物也会产生耐药性；

(2)药物类型：一般发生于天然来源的药物，如植物类和蒽环类药物；

(3)机制

①MDR-1 基因扩增后使细胞膜上 P<sub>170</sub> 糖蛋白过度表达，将抗癌药物从细胞内泵出，使细胞内药物含量降低无法发挥细胞毒作用；

②拓扑异构酶II含量减少或活性减低；

③肿瘤细胞内谷胱甘肽、谷胱甘肽 S-转移酶含量增加，保护肿瘤细胞免受脂质过氧化的破坏。

## 第八节 抗肿瘤细胞毒药物的常见毒性及处理

### 一、局部反应

#### 1. 局部药物渗漏后的组织反应

(1)表现：局部组织坏死、溃疡、纤维化、功能障碍；

(2)对组织有强刺激性药物：ADM、MMC、HN<sub>2</sub>、VCR、VLB、VDS、NVB、VP-16、VM-26、TAXOL、MIT 等；

(3)处理：①立即停止输液，抬高肢体；②保留针头，尽量回抽外渗的药物；③局部给予相应的解毒剂，并按不同需要局部冷敷或热敷；④外渗部位避免压迫；⑤及时报告和记录。

#### 2. 栓塞性静脉炎

(1)表现：早期为红肿、疼痛，后期为静脉栓塞、变硬呈条索状，色素沉着；

(2)易引起静脉炎的药物：NVB、HN<sub>2</sub>、5-FU、ADM、DTIC、VM26 等；

(3)预防：①药物应有一定的稀释度、合理的滴速；②强刺激性药物宜深静脉置管给药；③局部热敷或中药外敷有助于减轻症状和恢复。

### 二、全身反应

#### 1. 过敏反应

(1)局部反应：表现为沿静脉出现的风团、荨麻疹或红斑，反应消退后仍可继续用药；

(2)全身反应

①表现：颜面潮红、荨麻疹、低血压、紫绀等，严重的可引起休克；

②易引起过敏反应的抗肿瘤药物：L-ASP、紫杉醇、鬼臼毒类等；

③预防

i.应用左旋门冬酰胺酶（L-ASP）前应做皮试；

ii.应用紫杉醇前应用地塞米松、西咪替丁、苯海拉敏预防变态反应。

#### 2. 发热

(1)药物：BLM 最易引起高热，常伴寒战；应先给予 BLM 1mg 做试验；

(2)处理：及时补液，使用退热剂和激素可避免严重后果。

#### 3. 造血系统反应

中性粒	1.药物：亚硝脲类、蒽环类、紫杉类、NVB、VLB、VP16、IFO 等。 2.G-CSF 的临床应用 (1)接受普通剂量化疗时，G-CSF 的用法有三种
-----	---

细胞减少	①当预计化疗方案将导致超过 20% 患者产生发热性中性粒细胞减少，而剂量减低将影响化疗的疗效，可预防性给予 G-CSF； ②化疗导致了发热性中性粒细胞减少，而剂量减低将影响化疗的疗效，下周期化疗后预防性给予 G-CSF； ③化疗后出现发热性中性粒细胞减少时给予 G-CSF 治疗； (2)G-CSF 应用于增强剂量强度或剂量密度化疗时的支持治疗； (3)大剂量化疗加骨髓或外周血干细胞移植中的 G-CSF 支持治疗。
血小板减少	1.药物：MMC、CBP、GEM、亚硝脲类。 2.输注血小板指征 (1)实体瘤患者化疗导致血小板减少：血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ ； (2)出血危险较大的患者：血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 。 3.重组人白细胞介素-11 (rhIL-11)：能刺激血小板生成。
贫血	1.药物：顺铂是最容易引起贫血的化疗药物，其损伤肾小管使 EPO 产生减少。 2.治疗：基因重组 EPO。

#### 4. 消化道反应

- (1)食欲缺乏：治疗最初反应，孕酮类可缓解；
- (2)恶心呕吐：最常见、最不能接受的毒性反应
  - ①机制：i.刺激化学受体激发区 (CTZ)；ii.外周机制；iii.皮质机制；iv.前庭机制；v.味觉和嗅觉改变；
  - ②药物：DDP、CCNU、HN<sub>2</sub>、DTIC、ADM、VP-16 等；
  - ③分类：急性呕吐 (24h 内出现，4-6h 最严重)、延迟性呕吐 (24h 后出现，持续 48-72h)；
  - ④治疗：5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂、NK1 受体拮抗剂阿瑞匹坦等；
- (3)黏膜炎：抗代谢药、抗癌抗生素类多见；
- (4)腹泻
  - ①药物：氟尿嘧啶类、MTX、Ara-C、CPT-11 等；
  - ②治疗：奥曲肽等；
  - ③CPT-11 引起的腹泻
    - i.乙酰胆碱综合征：24h 内出现，给予阿托品可缓解；
    - ii.延迟性腹泻：24h 后出现，为类似霍乱样的水泻，与 CPT-11 代谢产物 SN-38 有关；
- (5)便秘：长春花生物碱类易引起便秘，VCR 有时可引起麻痹型肠梗阻。

#### 5. 心脏毒性

- (1)蒽环类：急性毒性 (与剂量无关)、迟发性毒性 (与累积剂量有关)；
- (2)CTX：急性出血性心包炎；
- (3)紫杉醇：心律不齐、传导阻滞；
- (4)5-FU：心前区疼痛、ST-T 改变、心律失常等；
- (5)曲妥珠单抗：左心射血分数下降、充血性心力衰竭 (禁止与多柔比星联合使用)。

#### 6. 肺毒性

- (1)BLM：最易引起肺毒性，表现为肺间质性改变；
- (2)MTX：急性自限性过敏性肺炎；
- (3)长春新碱、丝裂霉素：急性呼吸困难综合征；
- (4)吉非替尼：间质性肺炎。

#### 7. 肝毒性

- (1)药物：亚硝脲类、6MP、Ara-C、HU、L-ASP、DTIC 等；
- (2)分类：急性损伤→肝细胞坏死；慢性长期用药→肝纤维化、肝脏脂肪沉淀。

## 8.泌尿系统反应

- (1)肾损害: DDP (可用氨磷汀治疗)、MTX、IFO 等;
- (2)出血性膀胱炎: 丙烯醛 (IFO、大剂量 CTX 的代谢产物, 可预防性使用美司钠)。

## 9.神经毒性

- (1)外周神经毒性: 作用于微管的抗肿瘤药物
  - ①VCR: 肢体远端麻木、感觉异常、腱反射迟钝或消失、肌无力、麻痹性肠梗阻等;
  - ②DDP: 周围神经炎、高频区听力缺损;
  - ③奥沙利铂: 遇冷加重的周围神经病变、周围感觉异常;
- (2)中枢神经毒性
  - ①FU 类大剂量用药: 可逆性的小脑共济失调;
  - ②儿童颅脑放疗后全身用 MTX: 坏死性脑白质病;
  - ③MTX、Ara-C 鞘内给药: 化学性脑病;
  - ④IFO: 意识模糊、人格改变、焦虑失眠, 甚至于轻度偏瘫、癫痫发作等。

## 10.凝血功能障碍

- (1)药物: MTH、ASP 最易引起凝血功能障碍;
- (2)原因: 小血管损害。

## 11.免疫抑制

- (1)中剂量间歇性化疗: 免疫抑制较轻, 体液免疫抑制为主;
- (2)小剂量长疗程持续每天给药: 免疫抑制较重, 细胞免疫抑制为主。

## 三、远期毒性

### 1.性腺

- (1)药物: 烷化剂及 PCB、VLB 等;
- (2)对性腺的影响: ①男性: 性腺功能不全; ②女性: 性腺过早衰竭;
- (3)对妊娠的影响: ①妊娠早期: 致畸、流产; ②妊娠后期: 对胎儿生长影响不大。

### 2.第二原发性肿瘤

- (1)药物: 烷化剂、PCB 等最易引起第二原发性肿瘤;
- (2)肿瘤类型: 白血病 (主要为 AML)、淋巴瘤最常见。

## 第九节 肿瘤化疗的疗效及疗效判断标准

### 一、肿瘤化疗的疗效

- 1.部分肿瘤经化疗可获治愈: 如绒毛膜上皮细胞癌、急淋白血病、霍奇金淋巴瘤等。
- 2.部分肿瘤经化疗能延长生存期: 如: 乳腺癌、慢粒白血病、多发性骨髓瘤等。
- 3.化疗对部分病人有效, 但不能延长生存期: 如: 膀胱癌、宫颈癌、类癌等。

### 二、疗效判断标准

#### 1.WHO 疗效判断标准

- (1)可测量病灶: 边界清楚、体格检查测量肿瘤的最大直径 $>2\text{cm}$ , 影像学检查测量 $>1\text{cm}$ ;
- (2)判断结果: 以病灶最大直径与垂直径乘积为依据
  - ①完全缓解(complete remission, CR): 所有肿瘤病变完全消失, 疗效持续 $>4$ 周;
  - ②部分缓解(partial remission, PR): 乘积缩小 50%以上, 无新病灶, 疗效持续 $>4$ 周;
  - ③稳定(stable disease, SD): 乘积缩小不到 50%, 或增大不超过 25%, 无新病灶, 疗效持续 $>4$ 周;

④进展(progression disease, PD): 乘积之和增大超过 25%, 或出现新病灶。

## 2.RECIST 标准

### (1)可测量病灶和不可测量病灶

- ①可测量病灶: 指可清晰测量最长直径的病灶;
- ②不可测量病灶: 指胸腹水, 炎性乳腺癌病灶等;

### (2)目标病灶和非目标病灶

- ①目标病灶: 在所有可测量的病灶中选择不超过 5 个病灶作为基线评价时的目标病灶, 计算目标病灶最长直径之和;
- ②非目标病灶: 记录所有不可测量的病灶作为非目标病灶;

### (3)目标病灶评价: 以最长直径之和为依据

- ①CR: 所有目标病灶消失;
- ②PR: 以基线最长直径之和为参照, 目标病灶最长径之和至少缩小 30%;
- ③PD: 以治疗开始后达到的最长径之和的最小值为参照, 目标病灶的最长径之和增大至少 20%; 或出现 1 个或多个新病灶;
- ④SD: 目标病灶的最长径之和未充分缩小达到 PR, 或以治疗开始后达到的最长径之和的最小值为参照, 未增大达到 PD;

### (4)非目标病灶评价

- ①CR: 所有非目标病灶消失及肿瘤标志物水平正常;
- ②非完全缓解/SD: 1 个或多个非目标病灶持续存在或/和肿瘤标志物水平高于正常极限;
- ③PD: 出现 1 个或多个新病灶和/或现存非目标病灶明显进展。

## 三、体力状况评分标准

1.体力状况评分标准: 卡诺夫斯基评分、ECOG 评分 (更常用)。

# 第十章 肿瘤的生物治疗

## 第一节 免疫治疗

1.免疫治疗的基本原理: 利用人体的免疫机制, 通过主动或被动的方法增强肿瘤患者的免疫功能, 达到杀灭肿瘤细胞的目的。

### 2.免疫治疗的分类

- (1)特异性免疫治疗: 指针对肿瘤细胞产生的肿瘤抗原诱导专一的免疫反应所进行治疗;
- (2)非特异性免疫治疗: 利用一些细胞因子、细菌或微生物等的提取物提高机体的整体免疫状态, 达到间接抗肿瘤的效果。

### 一、生物因子

1.定义: 指由体内的免疫活性细胞或某些基质细胞分泌的, 能作用于自身细胞或其他细胞, 具有调节细胞功能的小分子蛋白或多肽。

### 2.干扰素(interferon, IFN)

- (1)分泌: 由单核细胞、淋巴细胞分泌;
- (2)作用机制: ①抑制肿瘤细胞增殖; ②诱导 NK、CTL 等, 协同 IL-2 增强 LAK 的活性;
- ③诱导肿瘤细胞表达 MHC-I类抗原, 增强对杀伤细胞的敏感性;
- (3)适应证: 联合化疗治疗毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、肾癌、恶性黑色素瘤、淋巴瘤。

### 3.白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)



- (1)分泌: 由激活的淋巴细胞分泌;
- (2)作用机制: ①促进、维持 T 细胞增殖; ②诱导淋巴细胞产生细胞因子;
- (3)适应证: 恶性黑色素瘤、肾癌。

#### 4. 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)

- (1)分类: TNF- $\alpha$  (巨噬细胞分泌)、TNF- $\beta$  (淋巴细胞分泌);
- (2)作用机制: ①抑制肿瘤细胞增殖; ②促进肿瘤营养血管坏死。

## 二、单克隆抗体

1. 作用机制: ①阻断抗原蛋白的功能; ②CDC; ③ADCC。

2. 抗 CTLA-4 和抗 PD-1 抗体: 恢复 T 细胞的杀伤能力

- (1)细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA-4): T 细胞表面 CTLA-4 与 DC 表面相应配体结合后, T 细胞活化受抑制;
- (2)程序性死亡分子-1 (PD-1): T 细胞表面 PD-1 与肿瘤细胞表面 PD-L1 结合后, T 细胞对肿瘤细胞的杀伤效应受抑制。

## 三、过继免疫治疗

- 1. 定义: 指通过将在体外激活的具有抗肿瘤活性的免疫效应细胞输注给恶性肿瘤患者, 在患者的体内发挥抗肿瘤作用, 达到治疗肿瘤的目的。
- 2. 细胞类型: TIL 细胞 (肿瘤浸润淋巴细胞)、CIK 细胞 (细胞因子诱导的杀伤细胞)、LAK 细胞 (淋巴因子激活的杀伤细胞)。
- 3. 适应证: 恶性黑色素瘤、肾癌、肿瘤引起的胸/腹水。

## 四、肿瘤疫苗

- 1. 肿瘤疫苗的生物特点: 抗肿瘤特异性、免疫记忆性。
- 2. 分类
  - (1)肿瘤细胞瘤苗: 可提供未知的肿瘤抗原来激活免疫系统;
  - (2)分子疫苗
    - ①抗原蛋白疫苗或多肽疫苗: 需与免疫佐剂混合以增强其抗原性;
    - ②核酸疫苗: DNA 疫苗、RNA 疫苗;
  - (3)树突状细胞疫苗: DCs 是最有效的抗原呈递细胞之一, 主要用于恶性黑色素瘤、肾癌。

## 第二节 基因治疗

1. 基因治疗的概念: 用正常基因校正或置换致病基因的一种治疗方法, 即将目的基因导入靶细胞内并使之表达, 从而起到治疗疾病作用的一种方法。

### 一、基因治疗的策略

- 1. 基因增补(gene augmentation)/基因修饰: 目的基因的表达产物能修饰缺陷细胞的功能, 或使原有的某些功能得以加强。
- 2. 基因灭活(gene inactivation)/基因封闭技术
  - (1)利用反义核酸技术特异地封闭基因表达 (包括耐药基因);
  - (2)通过核酶特异性地降解转录产物。
- 3. 前体药转换(prodrug activation): 采用给予前体药物的方法减少化疗药物对正常细胞的损伤。

## 二、基因治疗的途径

1. 体外途径：人体自体/异体/异种细胞经过体外的扩增，载体在体外导入后再回输入体内。
2. 体内途径：直接导入体内的细胞。

## 三、常用的肿瘤基因治疗方法

1. 自杀基因治疗(suicide gene therapy)：①直接杀伤细胞（前体药物转化酶基因）；②旁观者效应；③诱导机体免疫。
2. 肿瘤的基因修饰瘤苗：将一些外源基因导入肿瘤细胞中，从而改变细胞的致癌性和增强免疫原性，有利于被机体的 T 细胞识别并激发特异性细胞毒反应。
3. 以 DCs 为基础的肿瘤基因治疗：增强 DC 的抗原呈递能力。
4. 抑癌基因治疗：通过野生型抑癌基因的转染来恢复机体的抑制肿瘤的功能。
5. 复制型病毒治疗：利用病毒在肿瘤细胞内的增殖作为肿瘤细胞的裂解物来治疗肿瘤
  - (1) 单纯疱疹病毒：主要针对分裂期细胞；
  - (2) 腺病毒
    - ①优点：i. 具有复制性，所需的病毒颗粒较少；ii. 能扩展至邻近细胞，作用范围较广；iii. 可产生抗肿瘤免疫反应；
    - ②选择性作用于肿瘤细胞的机制：i. 利用肿瘤特异性表达的调控序列；ii. 利用肿瘤细胞生物学特性。

## 第三节 靶向治疗

### 一、靶向药物

#### 1. 小分子靶向药物

- (1) 特性：进入体内后可以轻松地进行再分布，甚至穿透细胞膜进入细胞内；
- (2) 举例：伊马替尼治疗 CML。

#### 2. 单克隆抗体靶向药物

- (1) 作用机制：①干扰信号分子和受体的结合；②作为载体释放某些放射性物质或毒素；③与细胞受体结合后激发免疫应答（ADCC、CDC）；
- (2) 举例：曲妥珠单抗治疗乳腺癌（针对 HER2 生长因子受体）。

### 二、治疗靶点

#### 1. 生长信号(growth signalling)

- (1) 肿瘤细胞生长方式：①自分泌生长因子；②生长因子受体过表达；③生长因子受体基因突变，处于持续激活状态；④逃避受体的正常调节，直接支配细胞内的信号转导；
- (2) 作用机制：①阻止了受体与生长因子的结合；②将受体控制在灭活状态；
- (3) 举例：吉非替尼/厄洛替尼（小分子）、西妥昔单抗（单抗）针对 EGFR。

#### 2. 细胞凋亡(apoptosis)

- (1) 作用机制：①激活促凋亡通路；②中和过度表达的抗凋亡相关蛋白；③改善肿瘤细胞对化疗的敏感性。

#### 3. 血管生成(angiogenesis)

- (1) 作用机制：①阻断 VEGFR；②抑制 PDGFR、MMPs 等多种蛋白；
- (2) 举例：舒尼替尼/索拉菲尼（小分子）、贝伐珠单抗（单抗）。

#### 4. 对周围组织的浸润、原处转移。

## 第十一章 肿瘤的中医药治疗

### 第一节 肿瘤的中医药治疗原则

#### 1. 异病同治与同病异治

(1) 异病同治：肿瘤部位不同，但有相同的病因、病机；

(2) 同病异治：相同的肿瘤，病因及病机不同。

#### 2. 虚实补泻治则：①虚则补之，实则泻之；②虚则补其母，实则泻其子。

#### 3. 保“后天之本”与固“先天之本”：脾胃为后天之本，肾是先天之本。

#### 4. 扶正与祛邪并用

(1) 扶正与祛邪的选用：①扶正：正虚为主，扶助正气；②祛邪：邪盛为主，攻逐毒邪；

(2) 肿瘤病程中扶正与祛邪的选用

①初期：正气尚未大衰，故以祛邪为主，扶正为辅；

②中期：正邪抗争剧烈，病情变化复杂，攻补兼施；

③晚期：正气已极虚，此时治疗宜扶正为主，佐以祛邪。

#### 5. 辨证与辨病相结合。

### 第二节 肿瘤的中医药治疗方法

#### 一、内治法

##### 1. 辨证用药法

(1) 祛邪：肝气郁结型、气滞血瘀型、脾虚痰湿型、热毒壅张型；

(2) 扶正：阴虚内热型、气血双亏型、脾肾阳虚型。

##### 2. 对症用药法。

##### 3. 饮食疗法。

##### 4. 气功疗法/养生导引法。

#### 二、外治法

1. 敷贴法：某些中药外敷，使药物推动气血沿经络流行全身，透表达里，从而使脏腑协调，阴阳平衡。

2. 针灸：①提高机体的免疫功能，增强抗癌能力；②调整脏腑功能，恢复机体阴阳平衡；③镇痛作用。

#### 三、民间单方、验方疗法

1. 定义：几千年来劳动人民在于疾病作斗争的实践中，发现和创造了许多简便易行的治疗方法，称为民间单方、验方。

#### 四、中西医结合治疗

1. 中西医结合抗肿瘤的发展趋势：①临床研究；②应用研究；③试验研究。

2. 中西医结合的思维方式。

3. “辨病与辨证相结合”的治疗实践。

4. 整体调整中西医结合治疗肿瘤：①辨病加辨证的治疗模式；②中西医综合治疗。

5. 中西医结合局部治疗肿瘤。

## 第十二章 肿瘤的多学科综合治疗

### 第一节 肿瘤多学科综合治疗的概念

1. 综合治疗(synthetic therapy)/多种治疗手段的综合治疗(multimodality therapy): 在恶性肿瘤的治疗中, 涉及用多种方法来处理同一肿瘤。
2. 肿瘤的多学科综合治疗(multidisciplinary synthetic therapy): 根据患者的机体状况, 肿瘤的病理类型、侵犯范围(病期)和发展趋向, 有计划地、合理地应用现有的治疗手段, 较大幅度地提高治愈率, 改善患者的生活质量。

### 第二节 综合治疗所涉及的领域和参与的人员

#### 一、综合治疗所涉及的领域

1. 狭义: 肿瘤的治疗学科(肿瘤外科、肿瘤内科、放疗科)。
2. 广义: 还包括放射诊断科、病理科、麻醉科、精神科和其他的健康服务工作者等。

#### 二、综合治疗参与的人员

1. 肿瘤学科医生: 肿瘤外科医生、肿瘤内科医生、放疗科医生。
2. 与肿瘤治疗相关的非肿瘤学科医生
  - (1) 与肿瘤治疗直接相关: 病理科、放射科医生;
  - (2) 与肿瘤治疗并非直接相关: 康复科、心理科、整形科、麻醉科医生。
3. 重要的非医学专业的健康服务工作者: 护士、社会工作者、药学家、营养学家等。

### 第三节 不同治疗方法在肿瘤学中的地位

#### 一、三大支柱学科

1. 肿瘤治疗的三大支柱学科: 肿瘤外科学、肿瘤放射治疗学、肿瘤化学治疗学。
2. 主要肿瘤治疗方法的适应证和限制

治疗方法		主要适应症	主要限制或失败原因
手术治疗		局部无远处转移肿瘤	潜在的区域和远处转移
放射治疗		区域性放射敏感肿瘤	①放射的毒性 ②原发和继发的放射抗拒 ③潜在的远处转移
全身性药物治疗	化疗	具有转移潜能肿瘤的辅助治疗 晚期或转移性肿瘤	①缺乏理想的选择性: 全身性毒性 ②免疫抑制 ③一级动力学: 只能消灭一定比例的肿瘤, 疗效与细胞总数有关 ④疗效与肿瘤生长比例有关 ⑤原发或继发的抗药性 ⑥有些部位(如颅内)药物不能进入
	内分泌治疗	与内分泌有关的肿瘤: 早期肿瘤的辅助治疗 晚期或转移性	①高选择性, 但对适应症以外(激素受体阴性)的肿瘤无效 ②不良反应较化疗小, 但起效慢 ③原发或继发的抗药性

	生物靶向治疗	只适用于特定基因表达的肿瘤亚型 晚期或转移性肿瘤 早期肿瘤的辅助治疗	①某些药物具有高选择性,适应症以外的肿瘤无效 ②药物作用机制的复杂性,某些药物的适应人群仍在研究探讨 ③原发或继发的抗药性
--	--------	--	---

### 3.不同治疗方法的特点

- (1)外科手术和放疗: 都是局部治疗的方法, 治疗的重点在控制局部生长和局部扩散, 特别是淋巴结的转移上;
- (2)药物治疗: 属于全身效应的方法, 着眼点在恶性肿瘤的扩散和转移上。对肿瘤治疗的观点为细胞指数杀灭的观点, 故强调多疗程、足剂量的用药方法;
- (3)生物治疗
  - ①五大支柱: 免疫调节剂、细胞因子、过继性免疫疗法、单克隆抗体、特异性主动免疫治疗;
  - ②生物治疗的治疗效应并不强求对肿瘤的完全杀灭, 只要宿主与肿瘤之间形成了平衡, 肿瘤不能继续发展便达到了效应。

## 二、肿瘤治疗的特点

- 1.对于大部分的局限性的实体瘤, 仍以针对局部的外科手术和放疗, 尤其是前者为主;
- 2.外科与放疗均为有效的局部治疗手段
  - (1)外科手术的结果: “全或无”
    - ①根除了整个肿瘤, 使患者痊愈;
    - ②残余的肿瘤继续生长、转移并最终导致患者死亡;
  - (2)放疗的结果: 受多因素影响(细胞的氧合作用、肿瘤的类型、细胞修复等);
  - (3)放疗的缺点: 在局部肿瘤的控制上, 放疗不如外科手术;
  - (4)放疗的优点: ①治疗外科手术无法切除或解剖特殊部位的肿瘤; ②使肢体免遭切除。
- 3.随着对恶性肿瘤生物学行为认识的改变, 对于肿瘤治疗的原则也在改变: 肿瘤是全身性疾病, 抗肿瘤药物应用到早期肿瘤的治疗中。
- 4.抗肿瘤药物治疗是一个发展相当迅速的领域
  - (1)化疗: 治疗局部性病灶效果不佳, 且缺乏理想的选择性;
  - (2)内分泌治疗: 起效较慢, 但具有高选择性, 不良反应小;
  - (3)抗肿瘤生物靶向治疗
    - ①定义: 指通过肿瘤宿主防御机制或生物制剂的作用调节机体自身的生物学反应, 从而抑制或消除肿瘤生长的治疗方法;
    - ②作用机制
      - i.增强宿主的防御机制效应, 降低肿瘤宿主的免疫抑制, 提高对肿瘤的免疫应答能力;
      - ii.给予天然的或基因重组的生物活性物质, 以增强宿主的免疫机制;
      - iii.修饰肿瘤细胞诱导强烈的宿主反应;
      - iv.促进肿瘤细胞的分化、成熟, 使之正常化;
      - v.减轻放疗、化疗的不良反应, 增强宿主的耐受力;
    - ③分类
      - i.主动特异性免疫治疗: 肿瘤疫苗、单克隆抗体;
      - ii.主动非特异性免疫治疗: 细胞因子、化学刺激剂、生物刺激剂;
      - iii.被动特异性免疫治疗: 异体免疫抗血清、同种骨髓移植等;
      - iv.被动非特异性免疫治疗: LAK 细胞、激活的巨噬细胞等;



④优点: i.高度选择性: 更好的疗效、较小的不良反应; ii.与某些化疗药物联合应用有协同作用。

## 第四节 恶性肿瘤多学科综合治疗的基本原则

1.判定标准: ①延长无瘤生存期、总的生存期; ②尽量少的毒副反应; ③提高生存质量; ④符合成本效益的原则。

### 一、局部与全身并重的原则

1.概念: 指在设计恶性肿瘤的治疗方案时

- (1)在以处理局部肿瘤为主的方案中, 应兼顾到全身治疗的方法;
- (2)在以全身治疗为主时, 辅以局部治疗。

### 二、分期治疗的原则

- 1.分期的目的: ①临床医师制定治疗计划; ②估计预后和评价治疗的效果; ③各个肿瘤治疗研究中心之间的信息交换; ④对人类癌症的继续研究。
- 2.分期的多样性决定了综合治疗方案的多样化。

### 三、个体化治疗的原则

- 1.概念: 根据具体病人的预期寿命、治疗耐受性、期望的生活质量和病人的愿望和肿瘤的异质性, 来设计具体的多学科综合治疗方案。
- 2.影响因素
  - (1)肿瘤的异质性;
  - (2)患者个体的差异: 病人的伴随病、年龄、活动能力。

### 四、生存率与生活质量并重的原则

- 1.提高患者生活质量的表现
  - (1)尽量减少破坏性治疗手段所致的毁容致残程度;
  - (2)重视姑息和支持治疗, 尽可能减少晚期癌症患者的痛苦, 提高他们的生活质量。
- 2.决定多学科综合治疗方案时需考虑: ①病人的预期寿命; ②病人的生活质量; ③病人生活的依赖性。

### 五、成本与效果并重的原则

- 1.成本最低原则(cost minimization): 多种治疗模式, 其临床效果若基本一致, 则首选费用最低的方案。
- 2.成本效果原则(cost-effectiveness): 单位时间内付出的成本应获得一定量的健康效果, 以标准方法和新方法的成本差异、生命年差异之比来计算。
- 3.成本效用原则(cost utility): 同时考虑生存时间和生存质量, 衡量单位是质量调整生存年(qualified-adjusted life-year, QALY)。
- 4.成本效益原则(cost-effectiveness): 以货币为单位进行计算, 效益大的为首选。

### 六、中西医并重的原则

- 1.中医的作用: 调节和平衡。
- 2.优点: 协助肿瘤病人的康复, 减少化疗和放疗的不良反应, 巩固和加强肿瘤的治疗效果,

延长生命，保障生存质量等。

## 第五节 综合治疗的模式

### 一、术后全身药物治疗和（或）放疗（传统模式）

#### 1. 术后全身药物治疗

##### (1) 概念

①辅助化疗：恶性肿瘤在局部有效治疗（手术或放疗）后所给予的化疗，主要针对微转移灶进行治疗；

②辅助全身性治疗：辅助化疗、辅助内分泌治疗、辅助生物靶向治疗；

(2)理论依据：肿瘤负荷小、肿瘤的生长比例高、肿瘤的血供和氧供好、肿瘤细胞异质性及耐药性小。

#### 2. 术后放疗

(1)优点：杀死手术区域内残余的肿瘤细胞、淋巴结内的微转移灶，用于控制局部复发；

(2)缺点：①不能预防术中种植；②手术可使肿瘤细胞对射线更加抗拒。

### 二、术前全身性药物治疗和（或）放疗

#### 1. 术前全身药物治疗

##### (1) 概念

①新辅助化疗：针对原发灶明显呈局限性但已有区域性转移的肿瘤患者，新辅助化疗后患者仍能接受根治性手术（不是所有术前化疗都称为新辅助化疗）；

②新辅助全身性治疗：新辅助化疗、新辅助内分泌治疗、新辅助生物靶向治疗；

(2)优点：①消灭微转移病灶；②有利于判断化疗疗效；③使肿瘤降级，提高手术切除率；

(3)缺点：①部分患者可能延误手术治疗；②影响病理分期；③疗效好时，误导不适当的保守治疗。

#### 2. 术前放疗

(1)优点：①减少肿瘤细胞种植；②使肿瘤降级，提高手术切除率；

(2)缺点：①手术边界不清；②延迟手术时间。

### 三、通过全身药物治疗和放疗使不能手术者变为可以手术者

1.优点：①切除瘤体，减少肿瘤负荷；②切除耐药肿瘤细胞，减少复发；③降低复发机会；

④缓解梗阻、压迫、出血等症状，提高病人的生活质量。

### 四、不能手术者同时应用全身药物治疗和放疗

#### 1. 理论依据

(1)化疗和放疗可以相互补充；

(2)某些化疗药物可以增加肿瘤细胞对放疗的敏感性，同时应用有可能提高全身治疗的效果，如多柔比星、博来霉素、顺铂、5-FU、甲氨蝶呤、羟基脲；

(3)化疗和放疗联合应用可以消灭化疗耐药克隆；

(4)一些对化疗敏感的肿瘤常在原来巨大肿瘤的部位复发，放疗可以增加这些特定部位的细胞毒性作用。

2.应用顺序：序贯疗法、交替疗法、同时疗法、混杂疗法。

3.生物治疗与其他治疗相结合。

## 第六节 肿瘤多学科综合治疗的发展趋势和展望

### 1. 肿瘤的早期和精确的诊断

- (1) 放射诊断科;
- (2) 生物标记物;
- (3) 病理科: 肿瘤预后和预测因子的检测;
- (4) 生物技术: 基因芯片和蛋白质芯片, 用于诊断分类、预后判断、抗肿瘤药物敏感度判断、放射敏感度判断。

2. 肿瘤的治疗: ①外科: 微创趋势; ②放疗: 微创趋势; ③全身药物治疗: 化疗、内分泌治疗、生物靶向治疗。

## 第十三章 肿瘤的终末期医护

### 第一节 终末期患者的特点和医护的重要性

#### 一、终末期患者的定义

##### 1. 终末期患者符合的条件

- (1) 病情已晚期, 且会继续恶化;
- (2) 常规抗肿瘤方法不适宜使用, 且患者对这些治疗的疗效不好或效价不高, 弊大于利。

2. 终末期的时间判断: 通常定义为死亡前 3 个月。

#### 二、姑息治疗的定义

1. 姑息治疗的定义: 是一门临床学科, 通过早期识别、积极评估、控制疼痛和治疗其他痛苦症状, 包括躯体、社会心理和心灵的困扰, 预防和缓解身心痛苦, 改善面临因疾病而威胁生命的患者和他们的家属的生命质量。

##### 2. 对终末期患者的处置

- (1) 提供疼痛控制与其他痛苦症状的临床医疗服务, 使患者尽可能地舒服;
- (2) 维护和尊重生命, 把死亡看作一个正常的过程;
- (3) 整合患者的精神心理和心灵为一体进行姑息照护;
- (4) 提供支持系统, 以帮助患者尽可能以积极的态度生活直到死亡, 帮助患者家属正确对待患者的疾病过程和他们的居丧;
- (5) 同样适用于疾病过程的早、中期, 主要目的是减轻患者身心痛苦, 提高生活质量。

#### 三、终末期患者的医护内容

1. 对症支持治疗的主要目标: 缓解躯体和心理症状。

2. 主要任务: 对症治疗、家庭护理、缓解症状、控制疼痛。

##### 3. 终末期患者医护的内容

- (1) 让患者舒适, 改善和提高生存质量是终末期患者医护最基本的目的;
- (2) 制定医护方案兼顾家庭成员;
- (3) 医护方案的综合性和连续性;
- (4) 医护方案的评估与再评估。

#### 四、终末期患者的特点

##### 1. 心理特点

否定	<p>1.临床表现（正常的心理防御）：①希望诊断错了；②希望另请有名望的医生；③想去条件更好的医院就诊。</p> <p>2.处理</p> <p>(1)不揭穿、不撒谎，视其接受能力告知诊断结果；</p> <p>(2)不急于转变其态度，允许其自己寻找帮助；</p> <p>(3)若持完全否定态度，需耐心沟通和给予关心。</p>
愤怒	<p>1.临床表现（正常的适应性反应）</p> <p>(1)想法：其他人怎么好了，而我却倒霉？</p> <p>(2)表达形式：莫名其妙发脾气，对探望者报以冷漠的态度，不能容忍别人高兴。</p> <p>2.处理</p> <p>(1)不是针对他人的发泄，不能用愤怒或回避去反击，不要斥责；</p> <p>(2)陪伴患者，倾听其发泄，避免孤独，引导其对结果的认可；</p> <p>(3)如若理解不够，可能恶化与患者的关系。</p>
讨价还价	<p>1.临床表现：正在用合作友好的态度 配合治疗，延缓死亡</p> <p>(1)愿望：减轻痛苦，延长生命；</p> <p>(2)表达形式：抱怨“患上了肿瘤、活不了几年了、这么痛苦”等。</p> <p>2.处理</p> <p>(1)对合理要求尽量满足，但需注意分寸；</p> <p>(2)不要允诺达不到的期望，只要表达认同即可。</p>
抑郁	<p>1.临床表现：深刻意识到自己将不久于人世</p> <p>(1)躯体：更加虚弱、痛苦；</p> <p>(2)主导情绪：失望、沮丧。</p> <p>2.处理</p> <p>(1)允许患者悲伤、痛哭和诉说他的伤痛，鼓励其表达感情、宣泄情绪；</p> <p>(2)注意：①男性不易于表现出悲伤和哀痛；②表面强颜欢笑不代表内心没有抑郁。</p>
接受死亡	<p>1.临床表现：患者感觉死亡不可避免</p> <p>(1)超脱现实的宁静，希望悄悄离开世界；</p> <p>(2)表现：常不欢迎探视者，甚至以各种方式拒绝治疗；</p> <p>(3)接受程度：①老年人、有宗教背景的人：相对容易；②病前较富有、较受人尊敬、惯于发号施令者：相对较难。</p> <p>2.处理</p> <p>(1)允许患者宁静、安详，与他人短暂地分开，减少不必要的交谈；</p> <p>(2)鼓励亲属或挚友的陪伴。</p>

2.疾病特点：①症状多样化，症状治疗为主；②生存质量差，支持治疗重要；③情绪低落，重视精神支持。

3.特殊社会经济问题：①经济压力；②对照护者的影响；③对家庭及子女的影响；④对邻里社会的影响；⑤其他。

## 第二节 终末期患者的处理原则

### 一、建立专职处理终末期患者的机构

1.晚期患者在各个国家和地区的基本模式：①专业居家病床姑息照护；②专科临床会诊；③专科门诊服务；④日托关怀服务；⑤住院姑息照护；⑥丧居支持和善终服务；⑦教育培训；⑧临床研究。

2.我国可逐渐形成的模式：①建立独立的机构；②设立姑息治疗专科；③以社区为中心，开设家庭病床。

## 二、治疗目的和原则

- 1.治疗目的：①对症支持处理；②提高生存质量；③适当延长生存期；④加强精神鼓舞。
- 2.治疗原则：①对症治疗的原则；②合适的环境；③护理的重要性。

## 第三节 晚期患者的权益

- 1.享有适宜的医疗权利。
- 2.享有知情同意权。
- 3.享有隐私权和保密权。
- 4.在接受服务时享有人格尊严、民族风俗习惯得到尊重的权利。
- 5.在接受服务时享有宗教信仰得到尊重的权利。
- 6.享有获得有关患者权益保护方面知识的权利。

## 第四节 终末期患者的医护

- 1.梳理临终关怀的意识。
- 2.给终末期患者留下安排后事的机会。
- 3.家属是终末期患者医护的重要组织者。
- 4.尽量满足终末期患者的要求。
- 5.晚期治疗计划的共同决策：患者、医护团队、照护者、其他家属。
- 6.对患者的生活质量进行评估
  - (1)生活质量的 WHO 定义：不同文化和价值体系中个体对其目标、期望和所关心事情的相关生活状况的体验，通常也称为生存质量；
  - (2)生活质量的核心内容：①躯体感觉；②生理功能；③日常生活能力；④精神、心理状态；⑤社会适应能力；⑥职业承受能力；⑦健康自我认识；
  - (3)生活质量的评估：身体功能状态量表/卡氏评分（KPS，最常用）、QLQ-C30、ECOG 等；
- 7.终末期患者心理症状照护的技术要点
  - (1)常见心理症状

抑郁	1.定义：是患者情绪低落，对生活或生命失去兴趣的情绪表现。 2.特点：①终末期常见症状，较难确诊；②对生命质量产生负面影响。 3.临床表现：①心境低落；②思维缓慢；③精神运动迟缓；④躯体症状。
焦虑	1.定义：是一种不安或害怕的不愉快情绪状态，这种消极的状态伴有躯体的多样变化，是对未来危险的预期。 2.特点：终末期或多或少有焦虑现象。 3.原因：遭受疾病折磨，社会角色和生活环境变化，担心家庭、经济和事业，处于渴望生存与面临死亡的矛盾中。 4.临床表现：①精神性焦虑；②躯体性焦虑。
恐惧	1.定义：是在确实感受到外来威胁后产生的一种被惊吓、惧怕的情绪反应。 2.特点：情绪反应程度甚于焦虑。 3.原因：面对死亡的来临，对疾病痛苦、孤独无助、生活质量降低、自我尊严丧失以及与家人诀别的惧怕。



	4.临床表现: 失眠、口干、眩晕、浑身不适或疼痛、心率加快、血压升高、出汗、腹泻、尿频、说话颤抖、易激动、肌肉紧张等。
愤怒	1.定义: 是患者由于各种原因导致目标不能实现,而产生的一种挫折比较强烈、紧张情绪的体现。 2.特点 (1)是终末期患者恐惧与绝望的心理发展至极端的表现; (2)部分采取报复态度,无端发泄心中怨恨与不满,以谩骂家属和医护人员,拒绝检查和治疗,不配合诊治等作为心理补偿手段的表现。 3.临床表现: 表情严肃、兴奋、激动,说话和动作具有敌意和威胁性。
悲伤	1.定义: 是对失去自己心爱的人和重要的人造成“自我”丧失而产生的心理反应。 2.原因: 终末期患者由于治愈无望,身体日益衰弱,预感生命即将终结,而家庭、事业等许多问题尚未解决,离开这个美好世界而出现郁闷、悲观、沮丧、厌世的情绪。 3.临床表现: 焦虑、孤独、疲乏、无助感、无法接受死亡现实、失眠、厌食、动作迟缓等。

(2)识别: 医院焦虑抑郁量表 (HADS)、PHQ-9、GAD-7、NCCN 痛苦温度计等量表;

(3)处理: ①倾听为主的理解和支持,鼓励表达;②注意沟通技巧;③提供舒适、安静、安全、轻松的环境;④及时评估筛查;⑤专职人员的疏导;⑥危机识别与干预。

## 第五节 终末期常见症状的处理

### 一、疼痛

1.疼痛的定义: 是一种令人不快的感觉和情绪上的感受,伴有实际存在或潜在的组织损伤。

2.疼痛的原因

- (1)因肿瘤而引起: ①肿瘤压迫、侵犯或转移;②肿瘤引导物质造成的炎症反应等;
- (2)因治疗而引起: ①手术后疼痛症候群;②化疗后疼痛;③放疗后疼痛;
- (3)与癌症相关疼痛: 某些症状造成,包含心理性因素;
- (4)非癌性疼痛: 与肿瘤无关的疼痛。

3.疼痛的类型

- (1)按发作时间长短: 急性 (短暂性)、慢性 (持续 3 个月以上);
- (2)按病理机制和特性: 伤害感受性、神经病理性疼痛。

4.疼痛的评估

(1)癌症疼痛多方位评估

①疼痛本身: 疼痛发作情况 (部位、强度、性质、时间、加重或减轻的因素、爆发痛情况、其他相关症状)、疼痛造成的影响、止痛治疗情况、是否存在与肿瘤急症相关的疼痛、患者及家属对疼痛的看法及期望、疼痛经历等;

②疼痛相关: 重要器官功能情况、心理精神情况、家庭及社会支持情况、肿瘤治疗情况、既往史、物质滥用的风险等;

(2)疼痛程度评估: ①数字疼痛程度分级法 (NRS);②根据主述疼痛程度分级法 (VRS);

(3)疼痛疗效评价: ①完全缓解 (CR);②部分缓解 (PR);③轻度缓解 (MR);④无效 (NR)。

5.疼痛的处理: 多元化的综合治疗。

6.癌症疼痛治疗指南

(1)三阶梯治疗

①定义: 在对疼痛的性质和原因做出正确的评估后,根据患者疼痛程度适当选择相应的止痛剂;

②方法: i.轻度: 非阿片类±辅助药物; ii.中度: 弱阿片类±辅助药物; iii.重度: 强阿片类±辅助药物;

③基本原则: ①按阶梯用药; ②按时用药; ③口服或无创用药; ④个体化用药; ⑤注意具体细节;

④常用止痛药物

麻醉镇痛剂	强阿片类	吗啡, 羟考酮, 芬太尼, 氢吗啡酮等
	弱阿片类	曲马多, 可待因, 布桂嗪(强痛定)等
非麻醉镇痛剂	非甾体大类	非甾体类(NSAIDs)、对乙酰氨基酚、选择性 COX-2 抑制剂
	辅助类	抗抑郁剂, 抗惊厥剂, 抗痉挛剂, 抗癫痫剂, 类固醇类, 苯二氮卓类, 双膦酸盐类等
复合类药物		散利痛, 泰勒宁等
不推荐		哌替啶(杜冷丁), 混合激动-拮抗剂

⑤给药方式: 口服给药(最常用)、直肠给药、皮肤给药、黏膜给药、注射给药、神经周围给药、患者自我控制给药;

(2)麻醉镇痛剂的不良反应及处理

①长期/高剂量使用麻醉镇痛剂: 便秘、镇静、尿潴留等;

②中毒现象: 难治性恶心、嗜睡、瘙痒、神经中毒症状(幻觉、谵妄、肌颤、感觉异常、呼吸抑制)等;

③治疗和预防: 足够的水分摄入, 停药, 预防性处理, 对症处理等;

④谨慎对待脏器功能不全的患者, 必要时减量;

(3)麻醉镇痛剂的耐药性和依赖性

①耐药性: 受体水平改变或代谢产物改变;

②生理依赖性: 突然减量或停用会出现戒断现象;

③心理依赖性(成瘾性)

i.定义: 是一种用某种物质后产生的心理变态强迫症, 结果造成使用者生理、心理和社会学方面的伤害, 而且即使伤害发生, 使用者仍会强迫性地持续使用;

ii.特征性行为(包括以下至少一种): 用药失控、强迫性用药、即使带来伤害也继续用药、对药物的强烈渴望。

## 二、其他症状

1.感染: 症状常不典型, 发热是一个主要征象。

2.压疮: 分散或减轻局部压力是最有效的治疗方法。

3.疲乏: 针对病因, 纠正不足, 支持治疗, 中药补益制剂。

4.昏迷: ①病因治疗; ②支持治疗; ③加强护理。

5.厌食: 纠正代谢异常, 适当营养支持(肠内营养为主), 加强心理支持和护理。

## 第六节 死亡教育

### 一、死亡教育的概念

1.定义: 就是对人进行如何认识和对待死亡的教育, 是将有关死亡、濒死及其与生活有关的知识传递给人们及社会的教育过程; 是一种预防教育, 应贯穿人生教育全过程。

2.核心: 确立一个科学的世界观、人生观和生死观。

### 二、死亡教育的目的

- 1.使人正确地认识和对待生死问题。
- 2.根本目的在于改变我们目前的社会文化造成的生死观,实现人人“优死”的理想状态。
- 3.引导人们科学地、现实地认识死亡,改变传统观念中的缺憾构成,发现和体验生命的价值和意义,使人们对死亡由无知迷茫到有知境界。
- 4.为终末期患者提供帮助,获得健康、科学的死亡知识,提高人们生命及人际关系的品质,提高社会整体素质。

### 三、死亡教育的内容

- 1.对死亡本质的教育:包括哲学和宗教对死亡的观点和理论,死亡的医学与法律的观点内容。
- 2.对死亡态度的教育。
- 3.对死亡来临的调适处理教育,包括与终末期亲人的沟通和照护。

## 第十四章 循证医学和肿瘤学

### 一、循证医学的概念

- 1.循证医学(evidence-based medicine, EBM)的定义:遵循证据的临床医学。
- 2.核心思想:临床医生对患者进行诊疗的任何方法都应该依据最新、最佳的科学证据,使临床医疗决策科学化。
- 3.注意点:①强调临床干预,但不排斥基础研究;②强调随机临床试验,但不排斥非随机的报告;③强调证据,仍重视专家的经验 and 意见。

### 二、最佳证据

- 1.原始研究证据:美国 Medline (其中 PubMed 最常用)、中国 CBM。
- 2.二次研究证据:Cochrane 图书馆(最好、最全面)、循证医学杂志、临床实践指南。
- 3.评价证据的正确性、临床实用性

(1)证据性质:①A 级:设计良好的随机对照试验;②B 级:设计较好的队列或病例对照试验;③C 级:病例报告或有缺点的临床试验;④D 级:个人的临床经验;

(2)证据水平

分级	证据水平	治疗、预防、病因证据
A	1a	● RCT 的系统综述
	1b	单项 RCT (95%CI 较窄)
	1c	全或无: ①传统方法全部失败而新方法部分存活或治愈 ②传统方法部分失败而新方法无一死亡或失败
B	2a	队列研究的系统综述
	2b	单项队列研究(包括质量较差的 RCT)(随访率<80%)
	2c	结局研究
	3a	病例对照的系统综述
	3b	单项病例对照研究
	C	4 系列病例分析及质量较的病例对照研究
D	5	没有分析评价的专家意见

### 三、系统综述(systematic review)

- 1.定义:又称系统评价,是通过系统全面地收集全世界发表和未发表的临床研究结果,采用

临床流行病学方法严格评价，筛选出符合质量标准的文献，进行定性或定量分析和合成（Meta 分析），得出综合可靠的结论，为医疗卫生决策、临床医疗实践，以及疾病的预防、治疗、康复提供有用的信息。

## 2. 传统综述与系统综述的区别

	传统综述	系统综述
研究的问题	涉及的范畴较广泛	常集中于某一临床问题
原始文献来源	常未说明、不全面	明确、常为多渠道
检索方法	常未说明	有明确的检索策略
原始文献的选择	常未说明、有潜在偏倚	有明确的选择标准
原始文献的评价	评价方法不统一	有严格的评价方法
结果的合成	多采用定性方法	多采用定量方法
结论的推断	有时遵循研究依据	多遵循研究依据
结果的更新	未定期更新	定期根据新试验进行更新

3. QUOROM 声明的 18 项评价标准：①题目；②摘要（目的、资料来源、评价方法、结果、结论）；③序言；④方法（检索、选择、真实性评价、资料提取、研究特征、定量资料综合）；⑤结果（试验流程图、研究特性、定量资料综合）；⑥讨论。

## 四、临床实践指南(clinical practice guidelines)

1. 定义：是政府机构官方文件或由学术团体制定的文件。
2. 目的：使临床医疗规范化，提高医疗质量，降低医疗费用。

## 五、循证医学在肿瘤学中的应用

1. 循证治疗的步骤：①提出问题；②搜集证据；③评价研究证据；④应用证据。